



11230
UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

IMPACTO DE LA HEPATITIS VIRAL Y
RELACION ENTRE ANTIGENOS CLASE I Y II
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

T E S I S
Que para obtener la Especialidad en
N E F R O L O G I A
P r e s e n t a
FREDDY ARDILA CELIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

MAYO DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

A DIOS

Por permitirme llegar hasta donde me encuentro, por su protección y su luz.

A MIS PADRES

José e Ismaelina

Quienes me brindaron toda la ayuda, la comprensión y el apoyo necesario a través de estos años. Gracias por alentarme y ayudarme a superarme.

A MI HERMANA

Viatna

Por su comprensión, que aunque lejos siempre estuvo a mi lado.

A MIS AMIGOS

Que de una u otra forma me han dado aliento y me han ayudado a seguir adelante

A MIS MAESTROS

Que me ayudaron y me enseñaron las bases de la Nefrología. Gracias.

José Ramón Paniagua

DR JOSÉ RAMON PANIAGUA
Asesor De Tesis

Herera

DR JAIME HERERA ACOSTA.
Profesor Titular Del Curso De Especialización En Nefrología.



**SUBDIRECCION GENERAL
DE ENSEÑANZA**

Salazar Davila

DR EDUARDO SALAZAR DAVILA
Sub Director General De Enseñanza.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

- Hepatitis en pacientes trasplantados.
 - -Hepatitis por virus B
 - -Hepatitis por virus C

- Complejo de Antígenos leucocitarios y de histocompatibilidad mayor en humanos.
 - A. Mecanismos del Sistema Inmunitario
 - B. Estructura, distribución tisular y función de las moléculas HLA.
 - 1. Moléculas de clase HLA I
 - 2. Moléculas de clase HLA II
 - 3. Moléculas de clase HLA III
 - C. Nomenclatura y organización genética del sistema HLA
 - Antígenos públicos y privados
 - Organización de la región clase II.
 - Haplotipo, codominancia y herencia.
 - Desequilibrio de estabonamiento.
 - D. HLA y Enfermedad.

- HLA y Hepatitis

OBJETIVO

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

El espectro de las lesiones hepáticas en pacientes con falla renal crónica y en pacientes post-transplantados es amplio, contribuye sustancialmente en la morbilidad post-transplante. La etiología es frecuentemente desconocida y probablemente multifactorial [6,28,35,52]. Las hepatitis por virus B y C, así como la toxicidad por drogas (Azatioprina, alfa-metil dopa) son los factores más frecuentemente relacionados.

La respuesta inmunológica a determinados antígenos está controlada genéticamente. La restricción se realiza en el contexto de los antígenos de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II, por su participación en los mecanismos de presentación de antígenos. En el caso de la hepatitis viral, se han presentado evidencias de que algunos antígenos de histocompatibilidad tanto de clase I como B8 y B35 y de clase II como el DR4 confieren mayor susceptibilidad, ya sea en sujetos con o sin insuficiencia renal [3]. Puesto que las características inmunogenéticas varían entre poblaciones y en México la frecuencia de algunos de estos antígenos es mayor, se realizó el presente estudio para conocer la asociación entre los antígenos de histocompatibilidad y hepatitis viral, así como establecer el impacto de la infección hepática viral en la evolución y sobrevida del paciente con trasplante renal [1,2].

Se estudiaron los pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Cardiología entre 1968 y 1995. Se consideró como hepatitis la alteración en las transaminasas TGP y TGO por más de tres meses, antigenemia positiva para virus B o anticuerpos positivos para virus C y el diagnóstico de hepatitis viral en la biopsia hepática. Se identificaron los antígenos de histocompatibilidad por microinofcitotoxicidad con anticuerpos comerciales. Se registró la evolución, especialmente se registraron los eventos de rechazo agudo, el rechazo crónico, los eventos infecciosos, la pérdida del injerto y la muerte del paciente. El análisis estadístico para variables nominales se realizó por prueba exacta de Fisher y χ^2 . Se analizó los factores de riesgo por razones de momios, la sobrevida por curvas de Kaplan-Meier y prueba de Logrank. Se realizó análisis multivariado por regresión logística.

Se analizaron 275 pacientes, que recibieron 288 Injertos renales. Ochenta y nueve pacientes tuvieron hepatitis. Once fueron por virus B, 67 por virus C y 11 por B y C. Veintiocho pacientes tuvieron hepatitis crónica activa y 2 hepatitis crónica persistente. La tipificación de histocompatibilidad se consiguió en 223 casos. La distribución fue similar a la población general. En los pacientes con hepatitis la frecuencia de A11 y DR2 fue menor que en los que no tenían hepatitis. La relación de momios fue significativa. La incidencia de hepatitis estuvo relacionada con la tasa de transfusiones. La sobrevida de los pacientes con hepatitis no fue diferente a los que no tenían hepatitis. Sin embargo, en los pacientes con hepatitis se encontró mayor morbilidad por infecciones y consecuentemente mayor número de días de hospitalización. La sobrevida del injerto fue menor entre los pacientes con hepatitis. Las causas probables fueron mayor número de rechazos agudos y crónicos y posiblemente nefrotoxicidad por medicamentos.

Se concluye que la hepatitis viral es un problema frecuente en nuestro medio, particularmente por virus C. Los factores de riesgo más importantes fueron el empleo de transfusiones y un factor inmunogenético manifestado por menor frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad A11 y DR2. La hepatitis se asoció con mayor morbilidad por infecciones, sin cambios en la tasa de mortalidad. La sobrevida del injerto fue significativamente menor en los pacientes con hepatitis, debido a una mayor frecuencia de rechazo crónico, que probablemente sea secundario a una mayor expresión de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el injerto favorecido por la infección viral, que puede precipitar crisis de rechazo.

INTRODUCCION

Los avances en la técnica quirúrgica y la farmacología de la inmunosupresión han contribuido a que el trasplante renal sea el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. A pesar del éxito, quedan aún problemas por resolver relacionados con la sobrevida del injerto y del paciente. Entre estos factores destacan las enfermedades hepáticas que contribuyen de manera importante en la morbilidad y mortalidad post-trasplante [52].

El espectro de las lesiones hepáticas en pacientes con falla renal crónica y en pacientes post-trasplantados es amplio, contribuye sustancialmente en la morbilidad post-trasplante. La etiología es frecuentemente desconocida y probablemente multifactorial [6,28,35,52]. Las hepatitis por virus B y C, así como la toxicidad por drogas (Azatioprina, alfa-metil dopa) son los factores más frecuentemente relacionados. Entre otros posibles agentes etiológicos incluyen los adenovirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simple y varicella-zoster [7,52].

Considerando que la prevalencia de hepatitis viral es de 10 a 30% en hemodialisis, la evaluación de factores de riesgo en estos pacientes y la influencia de la infección por los virus de hepatitis B o C en la sobrevida del paciente transplantado son de gran importancia.

Además del ya conocido riesgo que representan las transfusiones es posible la participación de un factor inmunogenético. En el caso de la hepatitis viral, se han presentado evidencias de que algunos antígenos de histocompatibilidad tanto de clase I como B8 y B35 y de clase II como el DR4 confieren mayor susceptibilidad, ya sea en sujetos con o sin insuficiencia renal [3]. Puesto que las características inmunogenéticas varían entre poblaciones y en México la frecuencia de algunos de estos antígenos es mayor, se realizó el presente estudio para conocer la asociación entre los antígenos de histocompatibilidad y hepatitis viral, así como establecer el impacto de la infección hepática viral en la evolución y sobrevida del paciente con trasplante renal [1,2].

ANTECEDENTES.

HEPATITIS EN PACIENTES TRANSPLANTADOS.

Múltiples estudios retrospectivos realizados durante la década pasada han identificado a la enfermedad hepática crónica como un importante factor de morbilidad y mortalidad. La mayoría de estos estudios han sido dirigidos hacia el período post-transplante temprano, sin conocerse el seguimiento a largo plazo. Datos recientes han mostrado que la enfermedad hepática crónica emerge como una de las principales causas de mortalidad tardía en trasplantados.

La etiología de la enfermedad hepática crónica es amplia. Existen datos contrastantes en diferentes centros europeos y americanos sobre la incidencia de antigenemia positiva para el Ags VHB y lo que anteriormente se conocía como hepatitis no-A-no-B y que gracias al advenimiento de nuevas técnicas de escrutinio se conoce como hepatitis C; llegándose a considerar a estas infecciones como los principales factores involucrados en la mayoría de las alteraciones hepáticas crónicas en pacientes transplantados.

HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los hepadnavirus, su genoma consiste de un DNA de doble cadena, pequeño e incompleto que se replica en forma única mediante transcripción reversa de un RNA. Puede existir en la circulación en varias formas. El virión completo (partícula "Dane") es una partícula de 42 nm con una superficie exterior (HBsAg) y una nucleocapside interna que contienen al antígeno core del virus de la Hepatitis B (HBcAg), DNA polimerasa (enzima esencial para la replicación viral), actividad de la proteína quinasa y una doble cadena circular de DNA con un segmento único variable. Además, los productos virales predominantes son usualmente esferas incompletas y filamentos virales de 22nm, que alcanzan concentraciones entre 10^{10} y 10^{14} partículas/ml de suero en la infección aguda. Se han identificado cuando menos cuatro subtipos mayores del HBsAg, los cuales son estructuralmente similares y están compuestos de múltiples copias de tres sub-unidades proteicas denominadas como mayor, central y larga, que presentan diferentes grados de glicosilación. Los polipeptidos "central" y "largo" están estructuralmente relacionados al polipeptido "mayor", el cual tiene una extensión amino terminal que provee epitopes adicionales. Ninguno de estos antígenos circula libremente, encontrándose ocasionalmente en asociación con las partículas de 22 y 42nm.

El HBcAg es un DNA unido a una proteína aniónica con un peso molecular de 8.5 a 9×10^6 daltons y consiste en múltiples copias de polipeptidos de peso molecular 22000(P22), que no aparecen libremente en la circulación pero que pueden ser liberados del virión completo con tratamiento detergente. Hay similitudes estructurales entre el HBcAg y el HBeAg, pudiendo ser este último liberado de él HBcAg por tratamiento proteolítico. Los HBcAg y HBeAg no sólo se encuentran en la circulación como dímeros

(peso molecular 30000), también se presentan unidos a albúmina (peso molecular 90000) o como hexámeros unidos a anticuerpos IgG anti-HBe. La presencia de HBeAg en la circulación ya sea libre o unida al anti-HBe, correlaciona con la presencia de partículas virales completas en la circulación y en general con la infectividad del individuo. Se han evidenciado otros antígenos asociados al VHB. La DNA polimerasa una proteína básica con un peso molecular de 90000, está presente dentro de la partícula core del VHB completo, sin presentarse como antígeno libre en la circulación. Asimismo se ha identificado una proteína X de peso molecular 17000 de la cual se sospecha es expresada en la infección tardía por VHB, siguiendo la integración del VHB-DNA en el genoma del huésped. Esta proteína se ha detectado en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular por medio de anti-X-anticuerpos.

Se ha reportado, supra-infección en portadores crónicos por un Delta virus RNA (HVD) de 1.7 kilobases. Su mayor producto, el antígeno delta raramente se encuentra en la circulación y la infección es detectada por anticuerpos IgG, IgM anti-VHD [23].

La hepatitis por virus B es una infección ampliamente distribuida en el hombre, infectando crónicamente alrededor del 5% de la población mundial. Es la principal causa de hepatitis aguda y crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Un total de 150 a 200 millones de personas son portadores de el HBsAg en su circulación variando alrededor del mundo desde 0.1% (USA, Europa) a >20% (Asia y África). El antígeno persiste por más de 6 meses hasta en un 10%, de estos un 50% permanecen como portador por más de 2 años [15,23].

La enfermedad es transmitida de forma parenteral. En zonas de alta incidencia la infección es transmitida de la madre al neonato no por vía de la vena umbilical sino al momento del parto o poco después. La propagación intrafamiliar parece tener importancia (contacto sexual, fomites). Las transfusiones sanguíneas continúan siendo un factor importante de riesgo sobretodo en presencia de donadores pagados. La transmisión por artrópodos no ha sido probada. Los grupos de alto riesgo son los drogadictos, homosexuales, personal médico (oncólogos, personal de las unidades de diálisis, cirujanos), dentistas, pacientes con retraso mental. Los portadores crónicos son más frecuentes en los países tropicales, en las clases socioeconómicas bajas, entre adultos masculinos y mujeres adolescentes.

El HBsAg es el primer antígeno viral que aparece en la sangre, alrededor del primer mes de infección, siendo detectable antes y durante la enfermedad para disminuir parcialmente alrededor del 3-4 mes. El siguiente en aparecer es el HBeAg, junto con la actividad de la DNA polimerasa correlacionando con la síntesis viral por lo que el HVB-DNA serico es el índice más confiable de replicación viral. La amplificación de DNA-VHB usando reacción de polimerasa en cadena (PCR) permite actualmente la detección de pequeñas cantidades de DNA viral. El primer marcador inmunológico de respuesta a la infección es el anti-HBc, que aparece al mismo tiempo del HBeAg. Anti-HBc IgM representa infección aguda y anti-HBc IgG aparece tardíamente significando infección antigua. La seroconversión de HBeAg a anti-HBe se relaciona frecuentemente con disminución de la replicación viral. El Anti-HBe puede estar presente por años con disminución gradual de sus niveles. El Anti-HBs aparece tardíamente, cuando menos

tres meses después del inicio de inmunidad activa. La persistencia de HBsAg, HBeAg y HBcIgM por más de seis meses indica cronicidad [35].

El VHB tiene un tiempo de incubación de 2-6 meses. El 17% de los neonatos infectados evolucionan a portadores crónicos en la edad adulta. El VHB causa enfermedad subclínica en 50% de los portadores y aquellos pacientes que desarrollan una enfermedad aguda se recupera espontáneamente en varias semanas. Alrededor de 4.5% de los adultos infectados llegan a ser portadores crónicos. El estado inicial de portador del VHB se asocia con niveles elevados de replicación viral, pero poco daño hepático. Durante la fase intermedia, la replicación viral disminuye pero están presentes la inflamación y el daño hepático. Esta etapa frecuentemente se ve complicada por cirrosis. El estadio final ocurre cuando cesa la replicación y la inflamación hepática disminuye. En esta etapa se observa el carcinoma hepatocelular.

En los pacientes con falla renal terminal se ha demostrado que la hepatitis crónica ocurre menos frecuentemente en pacientes en diálisis que en pacientes trasplantados. Los pacientes renales portadores de HBsAg tienen una marcada tendencia a la progresión morfológica, lo que se asocia a mayor mortalidad por enfermedad hepática. Los pacientes trasplantados con VHB presentan en la mayoría de los casos antigenemia (HBsAg) por más de seis meses; un 5% evolucionan a portadores crónicos con hígado normal; un 15% presentan hepatitis crónica persistente y un 80% hepatitis crónica activa. De estos entre un 20 y 50% evolucionan a cirrosis y de los cuales 15% desarrolla carcinoma hepatocelular y un 25% fallece por insuficiencia hepática [15,35].

HEPATITIS C

Recientemente se han aportado evidencias de lo que en el pasado se denominó hepatitis no-A-noB en el postrasplante corresponde en la mayoría de los casos a hepatitis por virus C. Este es un pequeño virus RNA de cadena sencilla, con un genoma que comprende aproximadamente 9400 nucleótidos. La secuencia contiene una gran estructura abierta capaz de codificar un gran polipeptido viral de aproximadamente 3000 aminoácidos (fig1). La región 5' que no se transloca representa la sección más ampliamente conservada del genoma.

Interesantemente la secuencia de RNA es similar al RNA de otros virus (incluyendo los pestivirus y flavivirus). La organización del genoma VHC es más similar al género de los *Flaviviridae*, quienes codifican proteínas no estructurales carboxi-terminales que se requieren para la replicación viral y codifican las proteínas estructurales amino-terminales (sobre y cápsula). Se han descrito múltiples genotipos de acuerdo al análisis de las secuencias de las dos regiones del genoma VHC, observándose una amplia variación de las secuencias inclusive dentro de aquellas catalogadas del mismo genotipo, sin embargo, el análisis comparativo de estas secuencias indican que estas pueden ser gruesamente divididas en tres grupos básicos. Esta variabilidad no se encuentra distribuida homogéneamente en el genoma, describiéndose dominios hipervariables. Las mutaciones secuenciales en estos dominios

probablemente contribuyen al escape del virus a la respuesta inmune del huésped. [10,17,38].

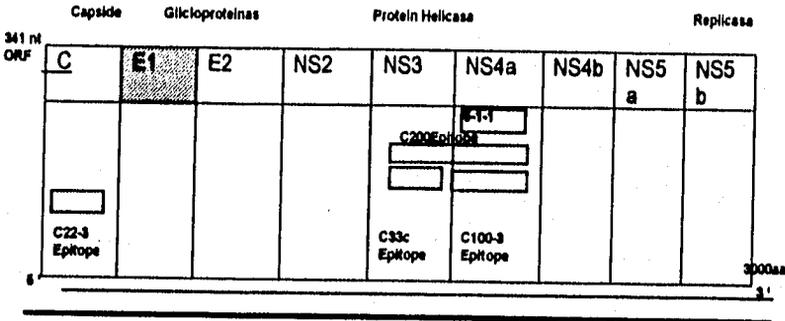


Fig. 1. Organización del genoma del virus de la hepatitis C. E1-E2, genes del sobre; C, gene de la nucleocapside; NS2-NS5, genes no-estructurales involucrados en la replicación viral. Los diferentes epítopes corresponden a regiones antigénicas del genoma que son determinadas serológicamente.

La caracterización molecular y la clonación del VHC han permitido la producción de grandes cantidades de proteínas virales de organismos recombinantes. El polipeptido recombinante purificado puede ser usado para detectar anticuerpos reactivos, indicando exposición del individuo al VHC. Los estudios de inmunoensayo de primera generación anti-VHC (ELISA-I), incorporan el polipeptido c-100-3 el cual corresponde con casi toda la proteína NS4 del genoma VHC (fig.1). Los anticuerpos contra esta proteína se encuentran presentes en casi todos los casos hepatitis noA-no-B post-trasfusional. Los ensayos de segunda generación (ELISA-II) detecta anticuerpos contra proteínas derivadas de las otras tres regiones del genoma viral. El antígeno recombinante C-200 es una expresión del producto de la región NS3/NS4 (fig.1) y es derivado de la porción del genoma viral que codifica para los antígenos recombinantes c33c y c100-3. El antígeno recombinante es un producto de la región de la nucleocapside del genoma VHC. El reciente ensayo de cuatro antígenos recombinantes por inmunoblot es capaz de detectar anticuerpos contra los antígenos recombinantes 5-1-1, c-100-3, c33c y c22-3. La aplicación de técnicas de reacción de polimerasa en cadena para amplificar la transcripción reversa del cDNA es una prueba sensible capaz de detectar pequeñas cantidades de moléculas del RNA viral en sangre o tejidos. Muchos estudios han demostrado que los marcadores específicos para la región 5' del genoma VHC son preferibles ya que esta región permanece intacta en casi todos los VHC que se han aislado mundialmente. Los ensayos de PCR que usan marcadores de la región NS3-4 son considerablemente menos sensibles que aquellos que utilizan marcadores de la región 5' del genoma [42].

El VHC tiene una distribución mundial. Su prevalencia alcanza tasas hasta de 3.2% en la población general y 10-40% en pacientes en hemodialisis alrededor del mundo. En pacientes trasplantados la prevalencia del VHC es elevada variando entre 10 a 49% mediante la detección de anticuerpos y hasta en un 74-95% mediante la reacción de cadena de polimerasa (PCR) en aquellos con ensayos para cuatro antígenos

recombinantes por inmunoblot (RIBA) pretransplante positivo. Se observa además una gran variación geográfica e inclusive entre las diferentes instituciones de salud [38,41].

Para los pacientes en diálisis el riesgo fundamental para contraer hepatitis reside en las transfusiones, especialmente para pacientes que fueron hemotrasfundidos antes de la determinación rutinaria de ELISA anti-c100 para VHC. También se ha demostrado claramente la transmisión del VHC al transplantar un órgano sólido[38] y transmisión cruzada en unidades de diálisis, la cual está directamente relacionado con el tiempo en diálisis y el número de hemotrasfusiones. Estudios prospectivos sobre la incidencia de seroconversión anti-VHC en pacientes dializados han demostrado que la infección aguda por VHC tiene un curso sub-clínico en 17%, un 14% manifiestan ictericia y más del 90% de los casos cursa hacia la infección crónica. El curso clínico de la infección crónica es lentamente progresivo con fluctuaciones en los niveles de transaminasas siendo la TGP el marcador de enfermedad hepática más confiable para los pacientes en diálisis. HVC-RNA es detectable 5-26 semanas antes de la seroconversión de anti-VHC con ensayos de segunda generación y 10 a 11 meses antes que los ensayos de primera generación. La inmunodepresión presente en los pacientes en diálisis y la consecuente disminución y baja respuesta de anticuerpos a antígenos exógenos probablemente prolonga la fase fisiológica de ventana de infección por VHC a seroconversión anti-VHC. Los niveles de viremia VHC son mayores en los pacientes en diálisis con infección crónica por VHC, sin que la viremia se refleje en incrementos en las transaminasas. La prevalencia de enfermedad hepática potencialmente progresiva en pacientes en HD infectados por VHC es comparable o inclusive menor que en la población general; Un 20-30% de los casos evolucionan a cirrosis y solo un pequeño porcentaje desarrolla carcinoma hepatocelular. La biopsia hepática es considerada el mejor método de evaluación del grado de daño hepático. Recientemente se ha sugerido que el curso de la infección por VHC es menos agresivo en los pacientes hemodializados por su mismo estado de inmunosupresión o probablemente por la depuración parcial del HVC-RNA inducido por la hemodialisis[41-43,45].

En los pacientes trasplantados renales se ha demostrado pérdida de la reactividad anti-VHC hasta en 9 a 50% de los casos, encontrándose la infección presente en ausencia de anti-HVC. Estos pacientes presentan niveles séricos de HVC-RNA generalmente positivos. Se ha observado un incremento en la viremia durante el primer año de trasplante, sugiriéndose que la terapia inmunosupresora anti-rechazo puede aumentar la replicación del VHC sin oposición de la respuesta inmune del huésped. Sin embargo, la infección por VHC tiene un curso clínico silente durante los primeros años post-trasplante. Un 60-70% de los pacientes infectados muestra un incremento de las enzimas hepáticas, en 14% permanecen estables y el 56% cursa con elevación intermitente. La falla hepática severa se reporta solo en 3% de los infectados por VHC. Diferentes estudios han mostrado que la infección por VHC es la causa más frecuente de afección hepática en el paciente trasplantado manifestándose como un importante riesgo de morbilidad que puede ser incrementado por otros factores como drogas o infecciones oportunistas. En pacientes con alteraciones crónicas de la función hepática con o sin antigenemia positiva para HBs-Ag la información es contradictoria en lo que se refiere a la sobrevida de la función renal. Los pacientes con alteraciones crónicas de la función hepática, con o sin antigenemia positiva para HBsAg han mostrado datos contradictorios sobre la sobrevida de la función renal, aunque en los

VHC positivos se ha encontrado un mayor riesgo de rechazó, sin encontrarse una diferencia en la sobrevida del injerto. Tanto en la hepatitis B y C se ha observado una alta tasa de mortalidad por infecciones de origen no hepático que se ha atribuido a la presencia de un fenómeno inmunosupresor agregado, dado por la enfermedad hepática crónica misma así como por otros factores relacionados con los fenotipos de HLA de los receptores de injerto renal. Por otro lado los pacientes con pérdida de la función renal tienen una mayor predisposición a otras infecciones [28,42,52]. Algunos autores sugieren que la infección por VHC no altera la sobrevida del injerto ni del paciente en estudios con seguimiento a 10-15 años post-transplante[38]. Por el contrario otros autores reportan que en un grupo de 1098 trasplantados la infección por VHB redujo la sobrevida y fue la principal causa de muerte. Otros estudios muestran que en población negra la infección por VHC se asocio a disminución en la sobrevida del paciente y del injerto[4,38].

COMPLEJO DE ANTÍGENOS LEUCOCITARIO Y DE HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR HUMANOS.

MECANISMOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario ha evolucionado para proteger al individuo de un medio hostil que contiene innumerables virus, bacterias, hongos, gusanos, helmintos y otros parásitos. Para poder realizar esto, se debe distinguir entre antígenos contra los cuales sería benéfica una respuesta inmunitaria y aquellos contra cuales sería nociva. Está discriminación tan importante se obtiene a través de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Actualmente es evidente que cada antígeno, propio y no propio es reconocido por las células T sólo en unión con moléculas del MHC. De esta forma, las células T CD4+ (generalmente colaboradoras), reconocen antígenos en unión a moléculas clase II del MHC, mientras que las células T CD8+ (por lo general citotóxicas) reconocen antígenos en el contexto de moléculas clase I del MHC. Durante la embriogénesis, se presenta un proceso de "educación" de células T en el timo, donde se eliminan las células T que reconozcan los antígenos propios en el contexto de moléculas de MHC, y las células T potencialmente capaces de reconocer antígenos extraños en el contexto de las moléculas MHC del propio individuo, se seleccionan para su supervivencia. La falla en la eliminación del autoreconocimiento, puede dar como resultado enfermedad inmunitaria, mientras que la falla para reconocer antígenos ajenos puede dar como resultado inmunodeficiencia con infecciones diseminadas y quizá la diseminación incontrolada de tumores.

Las moléculas del MHC son parte de la familia de "supergenes" de inmunoglobulinas, que evolucionaron del mismo gene primordial como inmunoglobulinas y como moléculas receptoras de la célula T, y se encuentran apiñados en una región cromosómica relativamente pequeña, que constituye el MHC. El MHC humano fue descubierto en la década de los cincuenta cuando se encontraron por primera vez, anticuerpos leucoaglutinantes en el suero de pacientes multitransfundidos y en 20 a 30%

de las mujeres multiparas. Se encontró que cada antisuero daba una reacción positiva con células de algunos pero no todos los individuos, y diferentes antisueros reaccionaban con células de poblaciones de individuos distintos pero entremezclados, sugiriendo está disposición que los antisueros detectaban aloantígenos (antígenos presentes en las células de algunos individuos de una especie determinada). Este conocimiento mostró la importancia de igualar éstos antígenos para obtener éxito en el trasplante de órganos y proveyó un ímpetu importante para el estudio de los genes que determinan los antígenos de los leucocitos humanos (antígenos HLA). Durante las dos décadas pasadas se ha estudiado la función que desempeña el complejo HLA en la regulación de las respuestas inmunitarias humanas. Hacia 1973, se encontró que ciertos antígenos HLA estaban relacionados con enfermedades específicas en un alta proporción de los casos [12-48].

ESTRUCTURA DISTRIBUCIÓN TISULAR Y FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE HLA.

Se clasifican como I, II y III.

1. Moléculas de HLA clase I.

Las moléculas HLA-A,-B y -C, consisten de una estructura de dos cadenas. La cadena pesada (peso molecular 44.000) es una glucoproteína polimorfa determinada por genes en el complejo HLA del cromosoma 6, está unida en forma no covalente a una proteína no polimorfa de peso molecular 12000, la β 2-microglobulina, determinada por un gene en el cromosoma 15. Toda la molécula está anclada a la membrana por una cadena que contiene 338 aminoácidos y que se puede dividir en tres regiones: iniciando por el extremo N-terminal una región extracelular hidrofílica, otra transmembranal hidrofóbica y una región intracelular hidrofílica. La región extracelular se divide en tres dominios determinados 1, 2, y 3. Se ha demostrado que la gran mayoría de los determinantes antigénicos HLA residen en el dominio 1 o 2.

Las moléculas HLA clase I están presentes en todas las células nucleadas, lo que es apropiado para su función fisiológica. Para que un antígeno sea reconocido por un linfocito CD8+ (por lo general citotóxico) el antígeno deberá reconocerse en combinación con una molécula clase I [restricción HLA].

2. Moléculas HLA clase II.

Las moléculas clase II, HLA-DR,-DP y -DQ, también son estructuras de dos cadenas. A diferencia de las moléculas I, ambas cadenas están codificadas por genes dentro del complejo HLA. Cada molécula clase II es un heterodímero que consiste de dos cadenas de glucoproteína; una y otra en asociación no covalente. Las cadenas α y β , consisten cada una de tres regiones. Una región extracelular hidrofílica, una región transmembranal hidrofóbica y una región intracelular hidrofílica. Las características estructurales de las moléculas DQ y DP son similares a las de DR.

Las moléculas HLA clase II tienen distribución celular limitada. Se encuentran principalmente, sobre las células inmunocompetentes, linfocitos B, células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas), algunas células epiteliales y en los humanos, células T activadas. Aparte de éstas, se pueden inducir, para que lo expresen, a las células que normalmente no expresan moléculas clase II (tales como linfocitos T en reposo, células endoteliales y células tiroideas). Esta expresión anormal, se ha postulado como elemento importante de una teoría para explicar asociaciones HLA enfermedad.

La función de las moléculas clase II es presentar los péptidos antigénicos procesados a los linfocitos T tipo CD4, durante la iniciación de las respuestas inmunitarias. Así como los linfocitos T CD8⁺ reconocen los péptidos sólo en el contexto de una molécula clase I, los linfocitos T CD4⁺ (por lo general colaboradores), reconocen los fragmentos peptídicos sólo en el contexto de las moléculas clase II. En condiciones no fisiológicas de trasplante de médula ósea, las moléculas clase II que han unido péptidos antigénicos no identificados sobre la célula del receptor, despiertan una respuesta de las células T trasplantadas del donador, lo que da como resultado una reacción de injerto contra huésped [31,32,48].

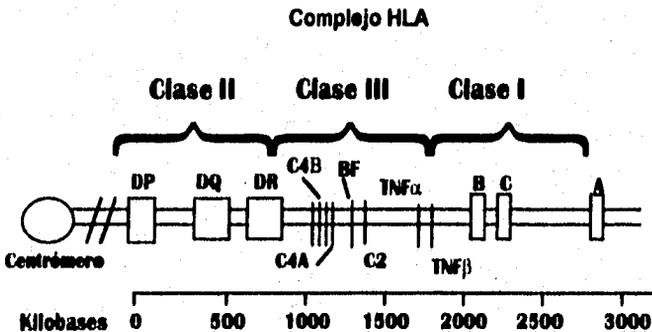
Antígenos MHC clase III

Los componentes del complemento determinados por los loci del complemento de la región clase III, también presentan polimorfismo.

NOMENCLATURA Y ORGANIZACIÓN GENÉTICA DEL SISTEMA HLA.

Todo el complejo de histocompatibilidad se denomina complejo HLA y ocupa un segmento de cerca de 3500 kilobases (Kb) en el brazo corto del cromosoma 6, en la figura (2) se representa de manera esquemática el mapa actual del complejo HLA, mostrando las regiones genéticas que contienen los diversos loci de HLA.

Fig2. Complejo HLA. Se encuentra en el cromosoma 6. Las localizaciones de las diversas clases del CMH se indican mediante una llave. Las distancias se dan en Kilobases. 21A y 21B, son la 21-hidroxilasa A y B respectivamente. BF es el factor de la properdina y BG la vía alterna del complemento. TNF α y TNF β son el factor de necrosis tumoral α y β respectivamente. Las subregiones DP, DQ y DR, contiene cada una múltiples loci.



Los loci genéticos HLA-A, B y C determinan las moléculas clase I, que llevan los antígenos clase I y las subregiones genéticas HLA-DR, DQ y -DP, cada una de las cuales contiene varios loci adicionales, y determinan las moléculas clase II que llevan los antígenos clase II. La región del complemento o HLA clase III se ha esquematizado entre las regiones HLA-B y -DR y contiene genes para el segundo y cuarto componentes (C2 y C4) de la vía clásica del complemento, y el factor B (BF) de properdina de la vía alterna. También se encuentran aquí los genes que determinan la 21-hidroxilasa A y B de la vía de biosíntesis de esteroides y recientemente se esquematizaron los genes para los factores de necrosis tumoral α y β (linfocitotoxina) entre el complemento y las regiones HLA-B.

El sistema HLA es polimorfo en extremo, y tiene múltiples formas alternativas o alelos del gene en cada locus conocido encontrando cuando menos 24 alelos diferentes en el locus HLA-A y al menos 50 locus distintos en el HLA-B. Cada alelo determina la estructura de una cadena glucoproteínica. Los productos de los alelos HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y DP son moléculas de superficie que llevan sus propios determinantes antigénicos. Los siete grupos de antígenos reconocidos oficialmente por el comité de nomenclatura HLA, son HLA-A, -B, -C, -D, -DR, -DQ y -DP. Éstos se designan por el locus (para la clase I) o subregión (para la clase II) que determina la especificidad antigénica y un número. Por lo tanto el HLA A1 es la especificidad número uno determinada por el gene del locus HLA-A. Los antígenos que aún no se han reconocido oficialmente se designan por "W", colocada antes del número.

Antígenos públicos y privados

Los antígenos HLA que se encuentran sobre una sola molécula (y no sobre otras) se denominan antígenos HLA privados. En contraste, los antígenos públicos HLA son determinantes comunes a diversas moléculas HLA, cada una de las cuales lleva en forma adicional un antígeno HLA privado diferente. Diversos antígenos HLA que inicialmente se pensó eran antígenos privados únicos, más adelante se descubrió que eran un grupo de dos a tres antígenos estrechamente relacionados, cada uno de especificidad más estrecha. Estos últimos se denominan divisiones de los antígenos originales de amplia especificidad. Los análisis bioquímicos han demostrado que las divisiones son de hecho, variantes estructurales relacionadas estrechamente. Los antígenos HLA que son divididos, van seguidos entre paréntesis de su antígeno original de mayor amplitud. Por ejemplo los términos HLA-A25(10) y -A-26(10), indican que el HLA-A-25 y-26, son divisiones del HLA-A10, por el contrario, el HLA-A10 puede considerarse un antígeno público sobre las moléculas HLA que llevan los antígenos privados HLA-25 y -A26 [19,48].

Haplotipo, codominancia y herencia

Debido a su estrecha unión, la combinación de alelos en cada locus de un sólo cromosoma, por lo general, se hereda como una unidad. Esta unidad se conoce como haplotipo. Ya que los individuos heredan un cromosoma de cada padre, cada individuo

tiene dos haplotipos HLA. Todos los genes HLA son codominantes, de manera que se expresan ambos alelos de un locus determinado HLA, y se pueden detectar dos grupos completos de antígenos HLA sobre las células, uno de cada padre. Basados en la herencia mendeliana, existe un 25% de oportunidad de que dos descendientes compartan ambos haplotipos, 50% de que compartan un sólo haplotipo y 25% de que no compartan ningún haplotipo y sean HLA-incompatibles.

Desequilibrio de eslabonamiento

Debido a que las parejas humanas se forman al azar, la frecuencia para encontrar un alelo determinado en un locus HLA con un alelo determinado en un locus HLA, deberá ser tan sólo el producto de las frecuencias de cada alelo en la población. Sin embargo ciertas combinaciones de alelos con frecuencia se encuentra que exceden por mucho lo esperado. Este fenómeno se conoce como desequilibrio de eslabonamiento y se cuantifica como la diferencia [Δ] entre las frecuencias esperadas y observadas. Se han propuesto varias hipótesis para tratar de explicar el fenómeno de eslabonamiento que incluyen 1) ventaja selectiva para cierto haplotipo, 2)mezcla y migración de dos poblaciones, 3)reproducción dentro de un núcleo cerrado de personas y 4) derivación al azar del fondo común genético[41,48].

GENES DE RESPUESTA INMUNITARIA

Los genes de respuesta inmunitaria [Ir] se describieron en modelos animales como genes que determinan si un individuo puede responder inmunológicamente a un extraño particular. Por medio de las técnicas genéticas clásicas y a la extrapolación de la estructura cristalina de las moléculas clase I a moléculas clase II se ha confirmado que las moléculas respectivas clase II son productos proteínicos de los genes Ir. La variación del sitio de captación de antígenos entre las diversas clases de moléculas II y, por lo tanto, la variación en la capacidad de una molécula determinada clase II para captar un péptido antigénico, predicen que sólo ciertas moléculas clase II puedan presentar antígenos particulares. Estas variaciones también cuentan para la observación de sólo ciertos individuos, por ejemplo aquellos que heredan los genes apropiados clase II, puedan responder a una sustancia extraña determinada [41,48].

HLA Y ENFERMEDAD

Las enfermedades asociadas con antígenos HLA tienen diversas características comunes. En general, estas enfermedades 1)tienen origen y mecanismo fisiopatológico desconocido, 2)tienen una forma hereditaria de distribución pero escasa penetrancia y, por lo tanto, no tienen asociación absoluta con un HLA determinado, 3)están asociadas con anomalías inmunológicas y, 4)tienen poco o ningún efecto sobre la reproducción.

Se han utilizado estudios tanto de población como familiares para demostrar la relación entre los marcadores genéticos, dentro del complejo HLA, y diversos estadios de enfermedad. Los estudios de población determinan las relaciones estadísticas para

realizarse entre un marcador genético particular HLA, y una enfermedad en particular. Tales asociaciones no se pueden interpretar como prueba de eslabonamiento genético entre un gene de susceptibilidad a la enfermedad y el gene marcador de HLA, ya que la relación no indica necesariamente eslabonamiento genético y tampoco el eslabonamiento indica necesariamente asociación. Por ejemplo, si un gene de susceptibilidad a la enfermedad está en un cromosoma diferente del 6 y, por lo tanto, no unido a HLA, será necesaria la presencia de un antígeno HLA, en particular para la expresión fenotípica de ese gene de susceptibilidad a la enfermedad, entonces se establecerá la asociación HLA y enfermedad. Por el contrario, un gene tal como la fosfoglucomutasa-3 (PGM3) está en el cromosoma 6 y, por lo tanto, unido a HLA, pero no se encuentra en ninguna asociación de enfermedad HLA específica con la PGM3. En contraste a los estudios de población, los estudios familiares pueden demostrar eslabonamiento entre un gene de susceptibilidad a la enfermedad y el marcador HLA.

La asociación de una enfermedad en particular con un antígeno HLA, se cuantifica mediante el cálculo de riesgo relativo (RR), que se puede definir como la posibilidad que tiene un individuo con el antígeno HLA asociado con enfermedad, de desarrollar está enfermedad, en comparación con un individuo que carece de tal antígeno. Mientras mayor sea el riesgo relativo (por arriba de 1), con mayor frecuencia estará el antígeno dentro de la población de pacientes. Por el contrario, el riesgo absoluto (AR) es la posibilidad que tiene un individuo que posee el antígeno HLA relacionado con enfermedad, de desarrollar en realidad esa enfermedad. Ya que por lo general existe una diferencia significativa en la frecuencia de un antígeno determinado entre los diferentes grupos raciales, siempre es necesario comparar un grupo de pacientes con una población control de la misma raza.

En algunos casos, una enfermedad se puede asociar con antígenos determinados por dos loci HLA distintos. La relación real, con frecuencia, es sólo con un antígeno, pero se aprecia una asociación aparente con un segundo antígeno debido al fenómeno de desequilibrio de eslabonamiento entre los genes que determinan los dos antígenos.

La mayoría de las enfermedades se han relacionado con los antígenos tipo clase II, y está asociación seguramente refleja la función de las moléculas clase II al presentar fragmentos de antígeno procesado a los linfocitos T CD4+. Recientemente se ha encontrado que ciertas enfermedades de origen autoinmunitario relacionadas con el HLA-DR3. Entre éstas se encuentra el lupus eritematoso sistémico, síndrome seco, miastenia gravis, hepatitis crónica activa autoinmunitaria, diabetes mellitus insulino dependiente, enfermedad de Graves, dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca. Se han asociado endonucleasas de restricción específicas para la región clase II, con algunas enfermedades en particular.

Los antígenos determinados por casi todos los loci HLA tienen asociaciones con enfermedades humanas, por ejemplo:

Tabla 1. Relaciones seleccionadas de HLA y enfermedad en pacientes caucásicos

| Enfermedad | Antígeno | RR Aproximado. |
|--|------------|----------------|
| Espondilitis anquilosante | B27 | 31.8 |
| Síndrome de Reiter | B27 | 40.4 |
| Uveítis anterior aguda | B27 | 7.89 |
| Artritis reumatoide | DR4 | 6.4 |
| Artritis reumatoide juvenil seropositiva | DR4 | 7.2 |
| | DW4 | 25.8 |
| | DW14 | 47 |
| | Dw4/Dw14 | 116 |
| Pauciarticular | DR5 | 2.9 |
| LES (pacientes caucásicos) | DR2 | 3.0 |
| | DR3 | 2.7 |
| | C4A Nulo | 5.4 |
| | C4A | 5.5 |
| | Amputación | |
| Enfermedad de Bécet | B5 | 3.3 |
| Síndrome de Sjögren | DR3 | 5.6 |
| Diabetes mellitus insulino dependiente. | DR3 | 3.8 |
| Hepatitis crónica Activa | Dw3 | 4.6 |
| | DRw8 | 9.2 |
| Enfermedad de Addison | Dw3 | 8.8 |
| Hemocromatosis | A3 | 9.0 |
| Enfermedad de Graves | DR4 | 6.3 |
| | DR3 | 3.3 |
| | DR3/4 | 33 |
| | DR2 | .25 |
| | DQw8 | 31.8 |

Se han propuesto cinco hipótesis para explicar las relaciones de HLA y enfermedad, aplicándose las cuatro primeras a las moléculas clase I y una sólo para las moléculas clase II.

- A. Las moléculas HLA, pueden actuar como receptores de agentes etiológicos tales como virus, toxinas u otras sustancias extrañas ya que se ha observado que otras moléculas de la superficie celular actúan como receptores para virus, favoreciéndose el riesgo de presentar enfermedad ante la exposición al virus u otros agentes etiológicos.
- B. La hendidura captadora del antígeno de sólo ciertas moléculas HLA, puede aceptar el péptido antigénico procesado siendo esto finalmente la causa de la enfermedad.
- C. El receptor para el antígeno de la célula T es el responsable de la predisposición a la enfermedad, pero ya que el reconocimiento de la célula T está restringido por una molécula HLA, se aprecia una relación aparente entre la enfermedad y HLA.

- D. El antígeno HLA asociado a enfermedad, es similar al agente causal de la enfermedad. Está hipótesis del mimetismo molecular sostiene que debido a la similitud entre el agente causal y el antígeno HLA, el agente etiológico se aprecia como propio y no desarrolla respuesta inmunitaria, produciéndose enfermedad sin interferencia de la respuesta inmunitaria del receptor. La otra posibilidad en la cual el agente causal se mira como ajeno, y se monta una respuesta inmunitaria vigorosa contra el agente etiológico. Debido a la similitud del agente y el antígeno HLA, la respuesta inmunitaria se dirige hacia el antígeno HLA, y la respuesta autoinmunitaria que produce la enfermedad.
- E. Se asocia solamente a moléculas HLA clase II, postulándose que la responsable de la enfermedad es la inducción de la expresión de moléculas clase II sobre la superficie de células que, normalmente no expresan dichas moléculas, las cuales al ser inducidas a expresar moléculas clase II, podría llevar a un procesamiento antigénico creando un fragmento peptídico de la molécula tejido específica, que se unirá al sitio de captación de la molécula clase II, formando así un complejo inmunogénico, e iniciando la respuesta inmunitaria contra la molécula tejido específica [12,31].

HLA Y HEPATITIS

Los factores que determinan el desarrollo de infección crónica por la hepatitis viral no han sido completamente identificados. Para el caso de la hepatitis B el mecanismo no es directamente citopático, pero el daño hepatocelular es mediado por la respuesta inmune. Durante la fase aguda, las células infectadas son eliminadas por células NK y T citotóxicas asociadas a la molécula clase II de HLA. La eliminación eficiente de la expresión viral como determinantes antigénicos (HBs, pre-S1, Pre-S2, HBe, HBe) por la respuesta inmune del huésped va a determinar la persistencia del proceso. El virus entra al hepatocito a través de un receptor pre-S y se replica adentro. El HBcAg es expresado en la membrana de la célula hepática junto con los antígenos HLA clase I facilitados por interferón. Los determinantes antigénicos virales son presentados por células presentadoras de antígeno a células T ayudadoras las cuales estimulan el linfocito T (CD8+) específico y linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos. Las células infectadas son lisadas por los linfocitos T citotóxicos asociados a HLA y células asesinas. La liberación de viriones es neutralizada por anti-HBs, anti-pre-S, anticuerpos que pueden bloquear los receptores pre-S en la membrana de la célula hepática.

La persistencia viral puede ser la consecuencia de un defecto de la inmunidad del huésped (producción de interferón, función T ayudadora, función de la célula B) o factores relacionados al virus en sí, como mutación del genoma (pérdida de la formación de HBeAg). Actualmente se sugiere que puede existir mayor susceptibilidad debida a factores inmunogénicos. El grado de daño hepático depende del tamaño del defecto inmunológico: bajo o ausente si el defecto es discreto, crónico persistente o hepatitis crónica activa en el caso de disfunción parcial. Para el caso de la hepatitis C la prevalencia de células T supresoras en los infiltrados hepáticos, el incremento en las moléculas clase I de HLA sobre los hepatocitos y el aislamiento de células T VHC-específicas provenientes de el tejido hepático de pacientes con hepatitis crónica activa sugieren fuertemente un mecanismo inmunológico en el daño celular hepático [8,52].

Las células T reconocen mediante receptores específicos a los antígenos unidos a moléculas del Complejo mayor de Histocompatibilidad [HLA], por lo que presencia de respuesta inmune a determinados antígenos es dependiente de alelos HLA. En no urémicos, se ha descrito asociación entre hepatitis B y antígenos de clase II al observarse que la susceptibilidad a infección persistente se asocia a la presencia de HLA-DR7 así como en aquellos pacientes no respondedores a la vacuna para la hepatitis B, considerándose que la molécula DR7 es incapaz de presentar el epítipo HBsAg apropiado en una configuración que pueda ser efectivamente reconocida por las células T ayudadoras, lo que resulta en pobre estimulación de las clonas de células B potencialmente reactivas permitiendo la infección persistente. Asimismo la presencia de DR2 se ha asociado a protección tanto para la infección aguda como crónica por el VHB[3]. El incremento en la frecuencia de HLA-A2, Cw4, Cw5, DR4, DR5, DR7, han sido observadas en pacientes con cirrosis hepática e infección previa por VHB, así como una baja frecuencia de HLA-A2. También altas frecuencias de HLA-A3,B35,Cw4,DR3 se observan en pacientes sin infección previa por VHB[40]. Los antígenos A3,A31,B35,B51 se presentan significativamente elevados en hepatitis crónica activa y crónica persistente con historia previa de infección por VHB[16].

La relación entre HLA y pobre respuesta a la vacuna para hepatitis B ha sido ampliamente estudiada. Se han descrito factores como herencia en la forma dominante, así como un gen de respuesta inmune (Ir) anormal o inexistente para el AgsVHB que característicamente se ha asociado al haplotipo extendido de (HLA-B8,SC01,DR3) así como otros haplotipos que también presentan genes Ir anormales o nulos para el AgsVHB como el DR7, DR4, Bw54, DRw53, DQw4 y en pacientes con diabetes mellitus tipo I el DQw1. La asociación DR14-DR52 expresada en forma dominante ha sido involucrada con pobre respuesta inmune a la vacuna contra VHB. De la misma manera las moléculas DR2 han sido asociadas con una mejor presentación del AgsVHB a la célula T ayudadora comparado con otras moléculas de la clase II, por lo que la falta de respuesta esta dada por una deficiencia en las moléculas clase II para interactuar con el antígeno procesado resultando en una pobre función de la célula T ayudadora, más que por la presencia de inmunosupresión, encontrándose una asociación negativa del DR2 con la pérdida de respuesta al antígeno HBs[5,14,17,26,47,43]. (Tabla 2.)

En el caso de hepatitis por virus C se ha establecido una relación estrecha entre el haplotipo HLA y la habilidad de la respuesta inmune para influenciar la evolución de la infección por VHC. La presencia del antígeno HLA-DR5 aparece como un factor protector contra el desarrollo de infección crónica severa, siendo correlacionado con buena evolución de la infección, frecuentemente asintomática o una menor severidad de la enfermedad crónica[36]. También se ha asociado la poca respuesta a tratamiento con interferón en pacientes con el haplotipo A1,B8,DR3[34]. El mismo haplotipo parece ligado a mayor frecuencia de fenómenos autoinmunes en pacientes con hepatitis C como son autoanticuerpos así como la asociación de enfermedades inmunológicas concurrentes en asociación con el haplotipo DR4[9], hipergamaglobulinemia[24] y artritis con los haplotipos DR4 y HLA Bw54[18], indicando esto que las infecciones víales aumentan la iniciación y la perpetuación de procesos autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles (Tabla 2.)

En varios estudios no se ha podido demostrar asociación entre HLA con hepatitis B o C [50,51], ni en urémicos ni en no urémicos. Está discrepancia puede indicar que si bien hay individuos con susceptibilidad heredada para ciertas infecciones son otras características ambientales las que determinan la infección. En este sentido es importante estudiar poblaciones como la mexicana, donde es alta la frecuencia de algunos antígenos HLA asociados a hepatitis o pobre respuesta a la vacuna de hepatitis [2]

Tabla 2. Diferentes asociaciones HLA y hepatitis encontradas en la literatura.

| CONDICIÓN | ANTÍGENOS | PAÍS | AUTOR |
|--------------------------------|------------------------|-----------|------------------|
| H. AutoInmunes | DR8 | ARGENTINA | Faimboim-L |
| VHC | A1,B8,DR3 | ITALIA | Par-A |
| VHC En HD | Ninguno | FRANCIA | Verdon-R |
| H.VIRAL Y Enf. AutoInmunes | A1,B8,DR3 | USA | Czaja-AJ |
| VHC Y Pronóstico Benigno | DR5 | ITALIA | Peano-G |
| VHB | DR7,DR2 | QATAR | Almarri-A |
| H.TOXICA (Clorpromazina) | DR8 | FRANCIA | Berson-A |
| H. AutoInmune | A1,B8,DR3 | ALEMANIA | Manns-MP |
| VHB No Respondedores | A1,B8,DR3,DR7,DQ2 | ALEMANIA | Stachowski-J |
| VHB y Cirrosis en ancianos | A2,Cw4,Cw6,DR4,DR6,DR7 | FRANCIA | Ricci-G |
| VHB No Respondedores | DR14,DR62 | TAIWAN | Hsu-HY |
| VHB,VHC y Enf.AutoInmunes | DR4 | JAPÓN | Kawamoto-H |
| VHB y No respuesta a la vacuna | Ninguno | USA | Van-Thiel-DH |
| VHB y No respuesta a la vacuna | Bw54,DR4,DRw53,DQw4 | JAPÓN | Hatae-K |
| VHB y DM | DQw1 | HOLANDA | Bouter-KP |
| VHB y Vacuna | B8,DR3 | USA | Kruskall-MS |
| VHC y Autoanticuerpos (AR) | DR4,Bw54 | JAPÓN | Hirota-S |
| VHB y HCA | A3,B35,B54 | RUSIA | Hacıbektaşoğlu-A |
| VHB y Vacuna/Neonatos | DR7,DQ2,DR4, DR3 | ITALIA | Belloni-C |

OBJETIVO

- El objetivo de este trabajo es establecer la prevalencia de hepatitis por virus B y virus C en la población de pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Analizar la asociación de HLA y hepatitis viral en pacientes trasplantados con el propósito de determinar su valor como factor de riesgo para contraer la infección.
- Analizar el impacto de la hepatitis en la morbilidad y mortalidad del paciente con trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS.

Pacientes.

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Cardiología desde 1968 a la fecha. Los datos para este estudio fueron obtenidos de los archivos hospitalarios, de las hojas del trasplante y cuando fue necesario se solicitó la información al nefrólogo tratante.

Se tomaron como criterios de hepatitis:

- a) Alteración de las transaminasas TGP y TGO por más de tres meses.
- b) Antigenemia positiva para virus B o anticuerpos positivos para virus C
- c) Diagnóstico de hepatitis viral en biopsia hepática.

La presencia de dos o más de estos criterios se definió como hepatitis positiva.

Laboratorio:

La identificación de los antígenos de histocompatibilidad se realizó por microlinfotoxicidad con anticuerpos disponibles comercialmente. Para los antígenos clase II se aislaron los linfocitos B con técnicas estándar de adherencia a fibra de nylon.

Las determinaciones para valorar la presencia de antígenos del virus B y anticuerpos específicos fueron realizados por radio inmunoensayo y/o ELISA. Para el caso del virus C se realizaron ELISA de 1ª generación en la mayoría de los casos, determinación por RIBA en algunos y por reacción en cadena de la polimerasa en casos especiales.

El diagnóstico histológico de hepatitis crónica fue de acuerdo a criterios establecidos.(47)

Rechazo agudo fue diagnosticado por biopsia o buena respuesta al tratamiento anti-rechazo. La existencia de rechazo crónico fue establecido por biopsia. Se consideró como pérdida del injerto la elevación sostenida de la creatinina sérica mayor a 5 mg/dl en ausencia de factores prerenales de retención azoada.

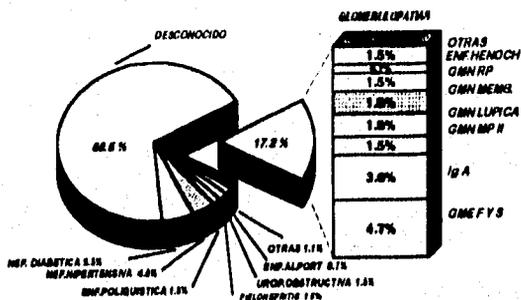
Se consideró como evento Infección, la presencia de fiebre con localización de abscesos, la presencia de síntomas más la confirmación de cultivos positivos o la confirmación serológica de agentes causales y la presencia de fiebre sin confirmación bacteriológica del agente causal pero con respuesta al tratamiento empírico con antibióticos. Se excluyeron como eventos de infección los cuadros febriles con o sin sintomatología agregada con remisión espontánea en los siguientes tres días a su inicio.

El análisis estadístico se realizó sobre frecuencias con X^2 o con prueba exacta de Fisher. Se calculó la relación de momios (OR) y su intervalo de confianza al 95%. Las curvas de supervivencia actuarial fueron realizadas con el método de Kaplan-Meier y analizadas con la prueba de log-rang. Se realizó análisis estadístico multivariado usando regresión logística.

RESULTADOS

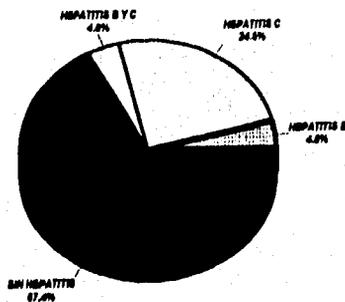
POBLACION. Se analizaron los pacientes trasplantados renales en el Instituto Nacional de Cardiología de México en el periodo comprendido entre 1968 a 1995. Durante este periodo, 275 pacientes recibieron 286 injertos renales. Su edad promedio al momento del trasplante fue 30 ± 11 años, el rango fue de los 12 a los 62 años. Fueron del sexo femenino 107 pacientes y del masculino 168. Dentro de las causas conocidas las glomerulonefritis primarias ocuparon el primer lugar (Fig 3). Esta distribución puede no ser representativo de las causas prevalentes de insuficiencia renal, puesto que los pacientes que reciben un injerto renal son seleccionados por criterios rigurosos que modifican la distribución por enfermedad original.

Fig.3. Causas de insuficiencia renal crónico terminal en pacientes trasplantados renales.



PREVALENCIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA. Ochenta y nueve pacientes presentaron hepatitis B o C con los criterios mencionados, la prevalencia fue de 24.3% entre los receptores de injertos renales. Once por B (12.3%), 67 (75.2%) por virus C y 11 (12.3%) por B y C (fig. 4). En 30 pacientes se realizó biopsia hepática percutánea. Se encontró hepatitis crónica activa en 28 y en 2 hepatitis crónica persistente.

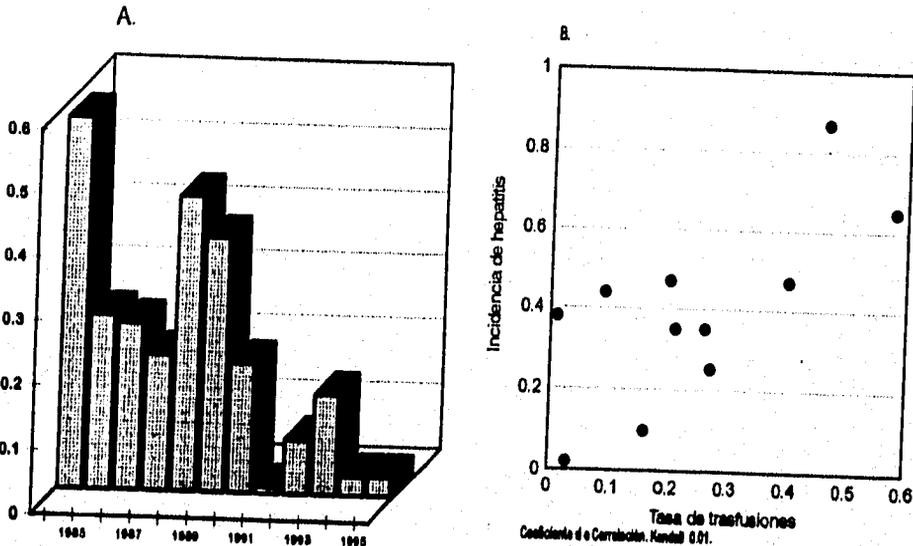
Fig.4. Prevalencia y distribución de la hepatitis viral en pacientes trasplantados renales.



FACTORES DE RIESGO

- **TRASFUSIONES.** No fue posible establecer con precisión el número de transfusiones por paciente debido a que la mayoría fueron referidos por los médicos tratantes sin esta información. En el departamento la tasa de transfusiones fue baja. Varió de 0.58 por 100 hemodiálisis en 1984 en que se registraron los valores más altos a 0.01 por 100 hemodiálisis en 1991, que fue la tasa más baja (fig. 5-A). Al analizar la relación entre la tasa de transfusiones con la frecuencia de nuevos casos de hepatitis diagnosticados por año, se encontró una relación positiva significativa ($p < 0.01$; Fig. 5-B).

Fig. 5. A. Porcentaje de pacientes en programa de hemodiálisis que recibieron transfusión sanguínea en el período 1984-1995. B. Asociación tasa de transfusiones/incidencia de hepatitis; período 1984-1995.



- **INMUNOGENETICA.** De los 273 pacientes transplantados, en 223 se pudo obtener el resultado del estudio HLA. La distribución de los antígenos de histocompatibilidad fue similar a la informada en la población general y se muestra en la tabla 3. En los pacientes con hepatitis, la frecuencia de A11 fue menor que entre los que no tenían hepatitis. En los antígenos de clase II se encontró menor frecuencia de DR 2 y mayor frecuencia de DR4 en los pacientes con hepatitis C [77 vs 62 $p < 0.05$]. No hubo diferencia en la frecuencia de antígenos cuando se estratificó a los pacientes por la presencia de hepatitis crónica activa. Cuando se analizó el riesgo relativo conferido por el HLA, se encontró valor negativo para los antígenos DR2 y A11 [$p < 0.01$] (fig.6) al tomar el grupo de hepatitis en total.

Tabla 3. Frecuencia De Antígenos HLA En Pacientes Con Trasplante Renal Con y Sin Hepatitis

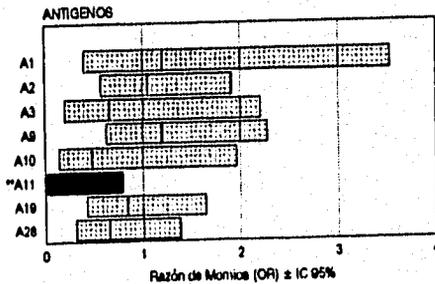
| HLA | Hepatitis | Control | HLA | Hepatitis | Control | HLA | Hepatitis | Control |
|------|-----------|---------|-----|-----------|---------|-------|-----------|---------|
| A1 | 9.21 | 7.80 | B5 | 10.52 | 14.18 | DR1 | 2.5 | 11.49 |
| A2 | 57.89 | 56.74 | B7 | 3.95 | 8.51 | DR2* | 0.00 | 22.49 |
| A3 | 6.58 | 10.64 | B8 | 3.95 | 6.38 | DR3 | 10.00 | 6.90 |
| A9 | 32.89 | 29.08 | B12 | 7.89 | 12.06 | DR4** | 72.50 | 63.22 |
| A10 | 3.95 | 7.80 | B13 | 1.42 | 2.83 | DR5 | 15.00 | 14.94 |
| A11* | 1.32 | 10.64 | B15 | 10.52 | 13.48 | DR6 | 7.50 | 18.39 |
| A19 | 26.32 | 29.79 | B16 | 31.58 | 33.33 | DR7 | 7.50 | 6.90 |
| A28 | 18.42 | 25.53 | B17 | 2.84 | 2.83 | DR8 | 5.00 | 12.64 |
| | | | B21 | 2.84 | 5.26 | DR9 | 10.00 | 3.45 |
| | | | B22 | 2.84 | 0.00 | DR10 | 2.50 | 2.30 |
| | | | B27 | 2.84 | 3.95 | | | |
| | | | B35 | 28.95 | 34.04 | | | |
| | | | B40 | 22.37 | 23.40 | | | |

*p<0.01 Hepatitis vs. control.
**p<0.05

Fig 6. Razón de Momios (OR) con intervalos de confianza al 95%. A. Asociación entre HLA-A y Hepatitis (B+C). B. Asociación entre HLA DR y Hepatitis (B+C).

A.

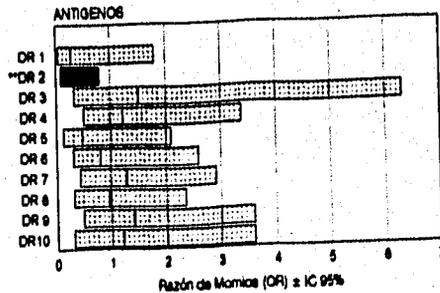
ASOCIACION ENTRE HLA-A Y HEPATITIS (B+C)



**p<0.01 para B, C y B+C

B.

ASOCIACION ENTRE HLA-DR Y HEPATITIS (B+C)

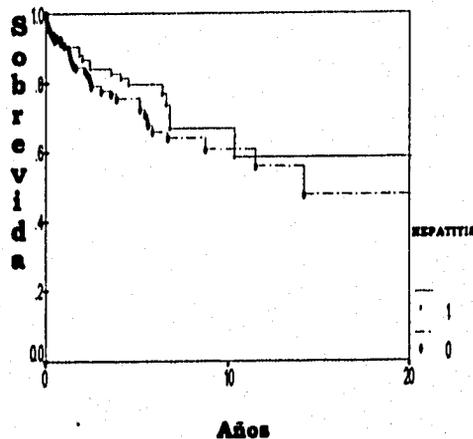


**p<0.01 para B, C y B+C

EVOLUCION POST-TRASPLANTE

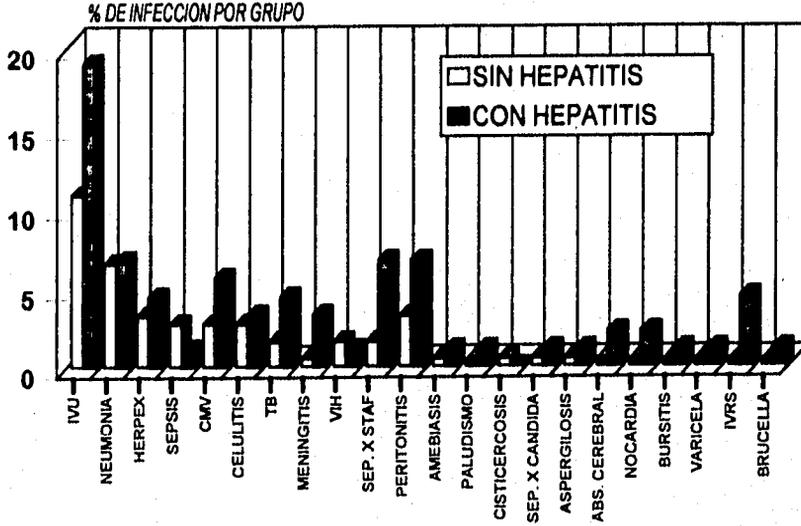
- **MORBI-MORTALIDAD.** La evolución del paciente fue seguida mediante visitas periódicas. El tiempo promedio de observación fue de 4.3 ± 6.2 años. Al analizar las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, los pacientes con enfermedad hepática crónica no presentan un cambio significativo en la sobrevida comparado con los pacientes sin enfermedad hepática ($p < 0.25$). El tiempo medio de sobrevida total fue de 16.27 ± 1.68 años (fig.7). Al ser comparado el grupo con hepatitis crónica activa con un grupo similar de trasplantados seronegativos para el VHB o C, persiste un patrón similar sin cambios significativos en los pacientes portadores de hepatitis.

Fig. 7. Tasa de sobrevida actuarial en pacientes trasplantados con y sin hepatitis. Las dos curvas no son estadísticamente diferentes. ($p < 0.25$)



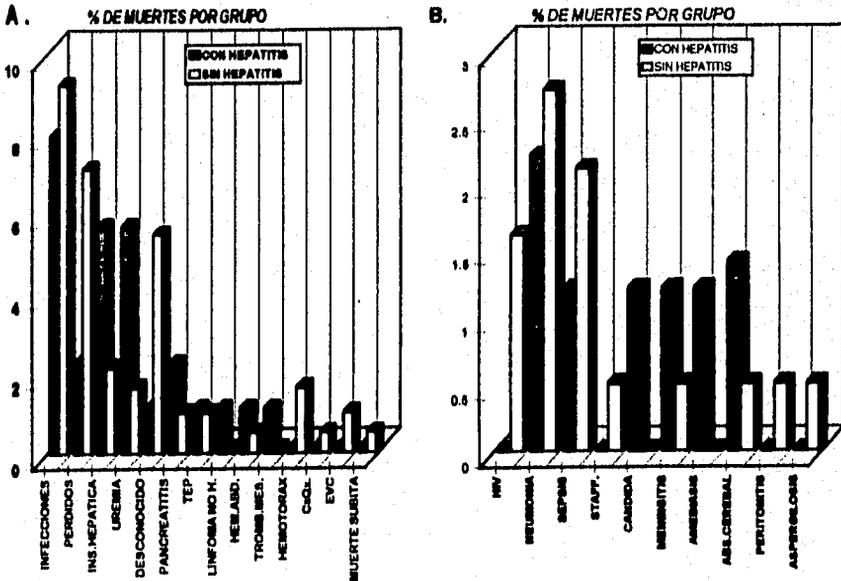
- **INFECCION** Las infecciones fueron más frecuentes entre los pacientes con hepatitis. En el 79% de ellos se presentó algún tipo de infección, con 71 eventos importantes detectados. Esto ameritó hospitalización por 1411 días sin discriminar si fueron para diagnóstico o para completar los días de tratamiento. Al comparar con el grupo sin hepatitis las diferencias fueron significativas. Se detectaron 74 eventos de infección lo que hace un 40.2% de los sujetos con alguna infección ($p < 0.012$) (OR=1.52, 1.41-1.64 IC95%). También fue diferente el número de días de hospitalización que fue de 1268. La diferencia se puede observar en el número total, los días de hospitalización por evento (20 Vs 17) y el cociente de días hospital/días no hospital. La descripción de eventos de infección se muestra en la Fig.8.

Fig. 8. Distribución de eventos de infección de acuerdo a su origen etiológico por grupo de estudio en pacientes trasplantados renales.



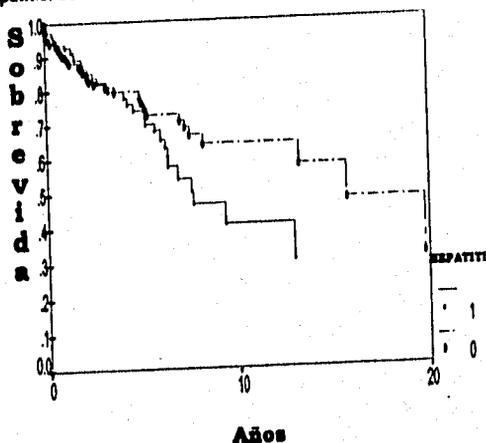
MORTALIDAD Hubo un total de 72 decesos (39.2% del total de trasplantados). Del grupo de 87 pacientes con hepatitis fallecieron 24 (27.6%). Del grupo de 186 pacientes sin hepatitis fallecieron 48 (25.8%). Las causas se muestran en la figura 9.

Fig. 9 A. Causas de muerte en pacientes trasplantados. B. Mortalidad por infecciones



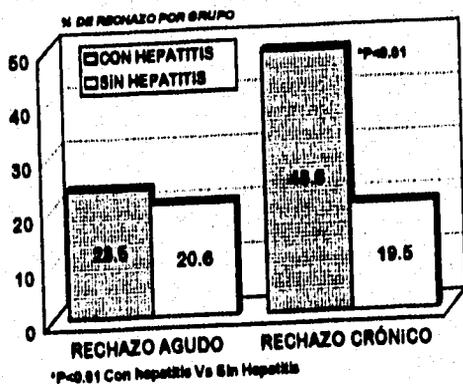
- SOBREVIDA DEL INJERTO.** Al analizar la sobrevida del injerto renal en los dos grupos de estudio, se observó que los pacientes con hepatitis presentaron una menor sobrevida del injerto ($p < 0.01$) con una sobrevida promedio de 4.58 ± 1.02 años comparado con el grupo sin hepatitis con 7.69 ± 1.42 (Fig.10). Hubo 33 pérdidas del injerto en el grupo con hepatitis y 41 en el grupo sin hepatitis ($\chi^2 6.18, p < 0.01$).

Fig. 10. Tasa de sobrevida actuarial de injertos renales en pacientes con y sin hepatitis. Las dos curvas son estadísticamente diferentes. ($p < 0.01$).



- RECHAZO** El rechazo crónico fue más frecuente entre los pacientes con hepatitis. En 48.3% de los pacientes en este grupo se encontró evidencia histológica de rechazo crónico. En tanto solo en 19.9% de los pacientes sin hepatitis se logró este diagnóstico. Cuando se analizó la presencia de rechazo agudo, el porcentaje no fue diferente entre los dos grupos. Fue 23.5 vs 20.8% en los pacientes con y sin hepatitis respectivamente. (fig. 11).

Fig. 11. Tasa de eventos de rechazo agudo y crónico en pacientes trasplantados con y sin hepatitis.



- **ANÁLISIS MULTIVARIADO.** Para obtener información sobre los factores involucrados en la disminución de la sobrevida del injerto renal en los pacientes, se analizó en un modelo de regresión logística el peso de aquellas variables clínicas y bioquímicas que se sabe están correlacionadas con el deterioro de la función renal. Intencionadamente se analizó por separado el efecto del rechazo crónico, debido a la sobreposición conceptual importante entre rechazo crónico y pérdida del injerto. La regresión logística mostró que el rechazo agudo y la hepatitis, se comportan como un importante factor de riesgo para el desarrollo de falla renal crónica. La Hipertensión se presentó como variable de importancia sin alcanzar significancia estadística. Las variables histocompatibilidad, recidiva de la enfermedad primaria, y las complicaciones postrasplante mediato, mostraron relación sin alcanzar significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariado de las entidades clínicas relacionadas con la pérdida del injerto renal.

| Variable | B | S.E | Wald | df | Sig. | R | Exp(B) |
|-----------|-------|------|-------|----|------|-------|--------|
| HEPATITIS | 0.61 | 0.31 | 6.79 | 1 | 0.00 | 0.12 | 2.26 |
| HLA | -0.20 | 0.24 | 0.70 | 1 | 0.40 | 0.00 | 0.81 |
| HTA | -0.49 | 0.30 | 2.51 | 1 | 0.11 | -0.04 | 0.61 |
| NTA | -0.52 | 0.55 | 0.00 | 1 | 0.92 | 0.00 | 0.94 |
| RECIDIVA | 0.22 | 0.59 | 0.14 | 1 | 0.70 | 0.00 | 1.25 |
| REC.AG. | 1.51 | 0.29 | 26.00 | 1 | 0.00 | 0.27 | 4.54 |

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

La prevalencia de hepatitis viral es muy variable de un país a otro y aún en el mismo país varía de un centro hospitalario a otro. En grupos de alto riesgo como son los pacientes en diálisis y trasplante se han informado tasas de seropositividad entre 11 y 48 % para hepatitis B y entre 1 y 48% para hepatitis C. En nuestra población la prevalencia de hepatitis fue de 32.3%. La mayor frecuencia correspondió a hepatitis C, seguida de la doble positividad B y C, y con menor frecuencia B sola; la mayor parte de nuestros casos de hepatitis B se presentaron en pacientes que recibieron transfusiones antes de ingresar a nuestro programa de diálisis. Las tasas encontradas están dentro del promedio informado en la literatura [21,42-45,52]. Debe señalarse que en la actualidad la hepatitis B es menos frecuente debido entre en parte al empleo generalizado de vacunas.

En cuanto a hepatitis C, se detectaron 67 casos, sin embargo este número subestima la población real ya que al igual que en otras series que incluyen pacientes trasplantados en los '70s y '80s, no se tienen registros de seropositividad y aún en épocas recientes la disponibilidad de tecnologías para la serodetección ha variado en forma importante tanto en sensibilidad como en especificidad. Los datos que se presentan corresponden a pruebas de ELISA de primera generación, basados en la proteína viral no estructural (C-100-3) los cuales tienen menor sensibilidad que las técnicas actuales. Por otra parte, en pacientes en HD los niveles de anticuerpos tienden a disminuir con relativa rapidez [50]. Además, se detectaron varios pacientes que fueron clasificados como seronegativos para virus B, pero que tenían alteraciones crónicas de las transaminasas y biopsias hepáticas compatibles con hepatitis viral o datos de hepatitis crónica activa. Estos casos se censaron como hepatitis C.

En esta serie, 29.2% de los pacientes seropositivos para hepatitis presentaron hepatitis crónica activa diagnosticada por biopsia hepática. De ellos 4 (15.3 %) correspondieron a hepatitis B, 17 (61.5 %) a hepatitis C y 5 (19.2 %) a la asociación de hepatitis B y C. La evolución de estos pacientes fue relativamente benigna pues presentan sintomatología discreta y solo 5.6% progresan a insuficiencia hepática grave. Estudios a largo plazo indican que 50 a 80 % de pacientes con hepatitis B y 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C pueden desarrollar cirrosis e insuficiencia hepática [35,43-45,52]. Asimismo se reporta que la co-infección del VHB y VHC permite el desarrollo de una forma particularmente agresiva de daño hepático en receptores de injertos renales[48,23]. Nuestros datos son menos alarmantes pero debe aceptarse que el tiempo de observación es también menor.

Entre los principales factores reconocidos que contribuyen a las altas tasas de prevalencia de seropositividad para hepatitis está el número de transfusiones sanguíneas que reciben los pacientes y el control sanitario de la sangre. En México se estableció la detección de hepatitis B como norma de operación en los bancos de sangre hasta 1987, lo cual implica que los pacientes que estuvieron en diálisis hasta ese año tuvieron un mayor riesgo de exposición para hepatitis B. Como se señaló antes, no se pudo obtener información confiable sobre el número de transfusiones que recibió cada paciente,

debido a que la mayoría las recibió antes de su ingreso a nuestro centro. A pesar de esto, pudimos establecer una correlación entre la tasa de transfusiones por diálisis y la incidencia de hepatitis por año, lo cual concuerda con lo informado en la literatura internacional [25,49,50].

Un factor de riesgo poco explorado hasta ahora es la inmunogenética. Se ha informado asociación entre algunos antígenos HLA con hepatitis viral, enfermedades hepáticas autoinmunes y parasitarias sugiriendo la existencia de predisposición genética a la enfermedad [4,10,18,24]. El estudio del factor inmunogenético parece importante, pues se desconoce si en nuestra población existe asociación entre hepatitis y algún antígeno HLA, y por otra parte algunos antígenos como el DR4 que se ha asociado a hepatitis son más frecuentes en nuestro medio que en otras poblaciones [2,14]

Nuestros resultados muestran una frecuencia elevada de algunos antígenos, particularmente el DR4, en la población total, lo que disminuye su importancia relativa como factor de riesgo. En forma inversa se encontró una menor frecuencia de los antígenos A11 y DR2 en el grupo de hepatitis comparado con el grupo control. Esta relación negativa ya fue informada previamente en caucásicos [3,10], y es consistente con la hipótesis de que el antígeno DR2 se asocia con protección contra la hepatitis. No se encontró asociación ni positiva ni negativa con algún tipo de hepatitis en particular, solo con el grupo total.

En cuanto al impacto de la hepatitis en la morbilidad y mortalidad existen varios aspectos de interés que deben señalarse, previamente se ha estudiado la interacción hepatitis, infección, sobrevida del Injerto y del paciente [35,42-45,52]. Una observación clínica común es que los pacientes seropositivos tienen mayor predisposición a infecciones y mayor riesgo de desarrollar cáncer. Receptores de trasplante renal con replicación viral activa se encuentran sobreinmuno suprimidos y en cultivos mixtos de linfocitos la actividad linfoproliferativa es 50% más baja en los sujetos seropositivos que en los sero negativos [49,51].

Nuestros datos sugieren que la hepatitis implica cierto grado de inmunosupresión adicional a la terapéutica. Los pacientes con hepatitis tuvieron mayor número de infecciones y permanecieron mayor número de días hospitalizados a causa de infecciones que los pacientes sin hepatitis. Esta información es congruente con el consenso de la literatura internacional y en cierto sentido es también compatible con nuestra propuesta de menor respuesta inmune determinada genéticamente. Esto además, significa un punto de controversia sobre la decisión de si los pacientes con hepatitis deben o no incluirse en programas de trasplante. En este punto nuestros datos solo indican que la vigilancia debe exagerarse sobre posibles eventos de infección, dado que la mortalidad por infección fue similar en los dos grupos.

El impacto de la hepatitis en la sobrevida del injerto y de los pacientes es un aspecto muy controversial en la literatura. Weir y cols. encontraron disminución importante en la sobrevida de trasplantados con hepatitis B. Pereira y cols. en su serie de pacientes informan menor sobrevida en pacientes con hepatitis C debida a la progresión rápida hacia la falla hepática en sujetos que adquirieron la infección a partir del injerto (37). Ponz y cols. reportan que la seropositividad anti-VHC no afecta significativamente la

sobrevida del paciente, en cambio Fristsche y col reportan disminución significativa en la sobrevida injerto y del paciente en individuos de raza negra con seropositividad para hepatitis C. Roth y col. encuentran que los pacientes con serología positiva para hepatitis C tienen mayor riesgo de infección y presentan hasta el doble de eventos de rechazo que los seronegativos.

Nuestros datos muestran que los pacientes con hepatitis presentan un factor de riesgo importante para la sobrevida del injerto trasplantado. Las curvas de Kaplan-Meier muestran disminución importante de la sobrevida del injerto. Este dato no señala las posibles causas. Para esto se requiere la construcción de un modelo de regresión múltiple que indique cual o cuales de las variables tienen mayor peso o influencia. Se eligió el modelo logístico, porque permite analizar como variable dependiente mediciones binomiales y como independientes, variables de cualquier tipo. El modelo se analizó con y sin la inclusión de la variable rechazo crónico debido a que como se mencionó antes, conceptualmente esta variable se incluye en la variable pérdida de injerto. Como se mostró, la hepatitis continuó como determinante para la sobrevida del injerto, probablemente por mayor frecuencia de rechazo crónico.

Es evidente que la hepatitis representa un factor de fuerza para la sobrevida del injerto y del paciente trasplantado. El mecanismo responsable no se conoce, sin embargo se han propuesto varias posibilidades para explicar esta noción. En presencia de un cuadro de infección severa, una práctica común, es reducir la inmunosupresión lo cual puede desencadenar la respuesta inmune contra el aloinjerto. En efecto, Roth y cols. en 10 de 24 (41%) pacientes seropositivos para hepatitis C (RIBA) encontró cuando menos un cuadro de rechazo asociado a infección. Una posibilidad alternativa es que, la infección por hepatitis C inicie un proceso que de lugar a una mayor expresión de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en el injerto lo cual puede precipitar una crisis de rechazo. En este aspecto, se ha descrito que los receptores de trasplantes renales con infección activa por citomegalovirus presentan con relativa frecuencia, crisis de rechazo agudo [49,51]. Otros estudios serán requeridos para claramente dilucidar el mecanismo por el cual la infección por el virus de la hepatitis C puede intervenir con la respuesta aloinmune del huésped.

Es también de señalarse que el número de rechazos agudos no fue diferente entre los dos grupos, pero si tiene efecto como variable independiente en el modelo logístico sobre la aparición de rechazo crónico. La necrosis tubular que reduce el número de nefronas funcionales tuvo una menor relevancia en el modelo de regresión. Otros factores relacionados en menor grado fueron la recidiva de la enfermedad primaria, la hipertensión, la histocompatibilidad y las complicaciones postrasplante mediato, condiciones que en diferentes formas se han asociado a la progresión del daño renal.

Entre otros posibles factores no analizados pero que están involucrados en la pérdida del injerto en los pacientes con hepatitis está el empleo de antibióticos y otras drogas potencialmente nefrotóxicas en el tratamiento de procesos infecciosos. Asimismo, debemos considerar las diferencias existentes entre los protocolos de inmunosupresión particularmente la nefrototoxicidad por ciclosporina. Conviene mencionar que en nuestro centro se emplean dosis relativamente bajas de ciclosporina A, por solo 6 meses y por

otra parte los esquemas de inmunosupresión son similares para los sujetos con y sin hepatitis, de manera que no pasa a ser una variable importante

Por otra parte la hepatitis B se asocia con lesiones por complejos inmunes y la C a crioglobulinemia mixta esencial, glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa (42), lesiones que pueden confundirse con imágenes como la glomerulopatía del trasplante o recidivas. Asimismo la virulencia de la variedad del virus y mutaciones virales pueden actuar como variables en la respuesta inmune del huésped. Este informe no permite explicar el fenómeno pero indica la necesidad de realizar estudios específicos que incluyan biopsias hepáticas y renales para valorar y determinar con precisión el impacto de la infección por la hepatitis viral en la mortalidad y morbilidad a largo plazo.

CONCLUSIONES

- La hepatitis viral es un problema frecuente entre los pacientes con trasplante renal.
- El tipo más común fue por virus de hepatitis C.
- Entre los factores de riesgo más importantes está el empleo de transfusiones.
- Existe además un factor inmunogenético manifestado por menor frecuencia de los antígenos de histocompatibilidad A11 y DR2.
- La hepatitis incrementa la morbilidad por infecciones sin efecto sobre la mortalidad por esta causa.
- La pérdida del injerto es mayor entre los pacientes con hepatitis probablemente asociada a rechazo crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano BJ, Granados J, Pérez E, Félix C, Kretschmer R: Increased frequency of HLA-DR3 and complotype SC01 in Mexican mestizo patients with amoebic abscess of the liver. *Parasite Immunology*. 1991;13:23-29
2. Arellano BJ, Vallejo M, Gomez-Estrada H, Kretschmer R: HLA profile of the Mexican Mestizo population. *Tissue Antigens*. 1981;18:242-246.
3. Almani A, Bachelor JR: HLA and hepatitis B infection. *Lancet* 1994;334: 1194-1195.
4. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G.; Renal Transplant recipients and chronic liver disease : Statistical evaluation of predisposing factors. *Nephron* 1992;61:290-292.
5. Bouter -KP, Diepersloot-RJ, Gmelia-Megling-IH: Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine in patients with type I diabetes mellitus. *Diabet-Med*. 1992;9(1):66-9.
6. Boyce NM, Holdworth SR, Hooke D, Thompson NM, Atkins RC: Non hepatitis B-associated liver disease in a renal transplant population. *Am J Kidney Dis* 1988;11:307-312.
7. Caillat-Zucman S, Gimenez JJ, Albouze G, Lebkiiri B, Naret C: HLA genetic heterogeneity of hepatitis B vacciner response in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 1993;43(41):S157-S160.
8. Consolo F, Freni MA; Nosography and Immunopathogenesis of vital hepatitis. *Nephron* 1992;61:251-254.
9. Czaja AJ, Carperter HA, Santrach PJ, Moore SB: Genetic predisposition's for the immunological features of chronic active hepatitis. *Hepatology* 1993;18:816-22.
10. Czaja AJ, Carperter HA, Santrach PJ, Santrach-PJ: immunologic features and HLA associations in chronic viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1995; 108(1): 157-64.
11. Difmer R, Harfman P, Stenger KO, Batge B, Amolt R: CMV infection and vascular rejection in renal transplant patients. *Transplant Proc*. 1989;21: 3600-3601.
12. Dupont B: Immunogenetics and histocompatibilidad. Vol. 2 of: Immunobiology Springer-Verlag, 1989.
13. Fritsche C, Brandes J, Delaney S, Lee H: Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1993;55, 1283-1287.
14. Gorodesky C, Teran L, Escobar-Gutierrez A, Salazar-Mallén M: Distribution of some of the HLA system lymphocyte antigens in Mexicans, I. Mestizo and Mexican Indian population. *Vox Sang*. 1972;23: 439-443.
15. Grekas D, Dioudis C, Mandraveli K, Renal transplantation in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen. *Nephron* 1995;69:267-272.
16. Hacibe K, Tasoglu A, Barut A, Inal A: Relationship of histocompatibility groups to chronic HBV infections. *Mikrobiol-Bul* 1993;27:241-248.
17. Hatae-K, Kimura-A, Okubo-R, Watanabe-H, Erlich-Ha, Ueda-K, Nishimura-Y, Sasazuki.: Genetic control of noresponsiveness to hepatitis B vaccine by an extended HLA haplotype. *Eur-J-Immunol*. 1992 jul;22(7):1899-905.
18. Hiroata S, Inoue T, Ito K: Development of rheumatoid arthritis after chronic hepatitis caused by hepatitis C virus infection. *Intern Med*. 1992;31: 493-5.
19. HLA Nomenclature committee: Nomenclature for factors of the HLA system, 1987, *Immunogenetics* 1988;28:391.

20. Hsu-HY, Chang-MH, Ho-HN, Hsieh-RP, Lee-DS, Lee-CY, Hsieh-KH: Association of HLA-DR14-DR52 With low responsiveness to hepatitis B vaccine in Chinese residents in Taiwan. *Vaccine* 1993;Nov;11(14):1437-40.
21. Huraib S, Al-rashed, Aljefry M, Al-Faleh: high prevalence of and risk factors for hepatitis C in hemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dialysis Transplantation* . 1995;10: 470-474.
22. Jeffers LJ, Perez GO, De medina MD, Ortiz-Interian CJ, Schiff ER, Reddy KR, Jimenez M, Bourgoignie JJ, Vaamonde C, Duncan R, Houghton M, Choo QL: Hepatitis C infection in two urban hemodialysis units. *Kidney Int* 1990;38:320-322.
23. Jhonson R, Couser W: Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney International*. 1990;37:663-676. Spies T; Structural organization of the DR subregion of the human major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA*:1985;82:5165.
24. Kawamoto H, Sakaguchi K, Takaki A, Ogawa S, Tuzji T: autoimmune responses as assessed by hypergammaglobulinemia and the presence of autoantibodies in patients with chronic hepatitis C. *Acta Med Okayama* 1993;47:305-10.
25. Knudsen F, Wantzin P, Rasmussen K, Ladefoged SD, Lokkegaard N, Lassen A, Krogsgaard K: Hepatitis C en dialysis patients. *Kidney Int* 1993;43:1353-1356.
26. Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z, Yunis EJ, Marcus-Bagley D: The immune response to hepatitis B vaccine in humans: Inheritance patterns in families. *J Exp Med* 1992;175:495-502.
27. Kuhns M, De Medina M, McNamara A, Jeffers LJ, Reddy R, Silva M, Ortiz-Interian C, Jimenez M, Schiff ER, Perez G: Detection of hepatitis C virus RNA in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1491-1497.
28. Laquaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstag JL, Cosimi B, Herin JT, Kelly M, Rubin RH: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 1981;32:504-507.
29. Maddrey WC: Chronic hepatitis, in Hepatology: A textbook of liver disease (2a-ED). Edited by Zakin D, Bayer TD, Philadelphia, W.B: Saunders Co. 1990.1025-1053.
30. Manez-R, White-LT, Linden-P, Kusne-s: The influence of HLA matching on citomegalovirus hepatitis and chronic rejection after liver transplantation. *Transplantation* .1993. May; 55(5), 1067-71.
31. Möller G; HLA and disease susceptibility. *Immunol Rev*.1985;70:1.
32. Möller C: Molecular genetics of class I y II, MHC antigens. *Immuno I Rev* 1985;84:1 and 85:1.
33. Morales M, Campo C, Castellano G, Colina F, Andres A, Fuertes A, Praga M, Rodicio JL; Clinical implications of the presence of antibodies to hepatitis C after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1992;24:78-80.
34. Par A, Paal M, Gogl A, Gervain J, Szekeres J, Sipos J, Bero T, Hutter E, Berencsi G, Kadas I: Clinical immunological features and interferon therapy in chronic hepatitis C. *Orv Hetil* 1995;136:9-18
35. Parfrey PS, Farge D, Forbe C, Dandaviru R, Kenick S, Guttman RD: Chronic hepatitis in end-stage renal disease: Comparison of HBsAg-negative and HBsAg-positive patients. *Kidney Int* 1985;28:959-967.
36. Peano G, Menardi G, Ponzeto A, Fenoglio LM: HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? *Arch Intern Med* 1994; 154:2733-2736.

37. Pereira BSG, Milford EI, Kirkman KI, Levey AS: Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1991; **325**: 454-460.
38. Pol S, Legendre C, Saltiel C, Camot F, Bréchet C, Berchelot P, Mattlinger B, Kreis H: Hepatitis C virus in kidney recipients: Epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol*. 1992; **15**: 202-206.
39. Puoti M, Sandrini S, Zaltron S. Impact of hepatitis C virus infection on patients with chronic renal failure. *Journal of Nephrology*. 1995; **8**(6): 291-299.
40. Ricci G, Ghiazza B, Bombelli G, Russo E, Illeni MT: HLA-AB,C and DR in hepatitis B virus (VHB)-related liver cirrhosis: a study of 851 elderly subjects. *Ups-J-Med-Sci* 1993; **27**: 241-248.
41. Roitt I; Brostoff J; David M; Immunology. Second edition. Gower Medical Publishing. 1989.
42. Roth D; Hepatitis C virus : The Nephrologist's view; *American Journal of Kidney Diseases*. 1995; **25**(1): 3-16.
43. Roth D; Hepatitis C virus infection and the renal allograft recipient. *Nephron*. 1995; **71**: 249-253.
44. Roth D, Zucker K, Cirocco R, De Mattos A, Burke G, Miller J: The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney International*. 1994; **45**: 238-244.
45. Simon N, Couroucé AM, Lamarrec N, Trépo C, Ducamp S: A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1994; **46**: 504-511.
46. Spies T; Structural organization of the DR subregion of the human major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA*: 1985; **82**: 5165.
47. Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA: Non-responders to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: Association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. *Nephrol Dial Transplant* 1994; **9**: 144-152.
48. Sittes D; Terr A; Basic and clinical Immunology. Springer-Verlag, Seventh edition 1991.
49. Tiwari JL, Terasaki PL: HLA and disease associations. Springer-Verlag, 1985.
50. Van Thiel DH, Gavaler JS: Response to HBV vaccination in patients with severe liver disease. Absence of an HLA effect. *Dig Dis Sci*. 1992; **37**: 1447-51.
51. Verdon R, Pol S, Landais P, Mattlinger B, Camot F, Brechet C, Busson M, Kreis H: Absence of association between HLA antigens and chronicity of viral hepatitis in hemodialysis patients. *J Hepatol* 1994; **21**: 388-393.
52. Weir MR, Kirkman RL, Storm TB, Tiiney NL: Liver disease in recipients of long-term functioning renal allografts. *Kidney Int* 1985; **28**: 839-844.