



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETERMINACIÓN DEL ANTÍGENO ÚNICO COMO BIOMARCADOR DE RECHAZO  
AGUDO EN PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL DE LA UMAE HE  
CMN SXXI DE 2007 A 2014.**

**TESIS MANCOMUNADA**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA (N)**

**Karla Lozano González.**

**Mari Carmen Morán Espinosa.**



**MÉXICO, D.F.**

**2015**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: RODOLFO PASTELIN PALACIOS**  
**VOCAL: MARIO ADAN MORENO EUTIMIO**  
**SECRETARIO: JULIO CESAR MARTINEZ ALVAREZ**  
**1er. SUPLENTE: GIBRAN PEREZ MONTESINOS**  
**2° SUPLENTE: GUSTAVO OLVERA GARCIA**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO HLA, UBICADO EN EL BANCO CENTRAL DE SANGRE DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**M EN C. JULIO CÉSAR MARTÍNEZ ÁLVAREZ.**

**SUSTENTANTE (S):**

**LOZANO GONZÁLEZ KARLA.**

**MORÁN ESPINOSA MARI CARMEN.**

## **TABLA DE CONTENIDO.**

ABREVIATURAS	<b>6</b>
ÍNDICE DE FIGURAS, CUADROS Y GRÁFICOS.	<b>8</b>
RESUMEN.	<b>11</b>
MARCO TEÓRICO.	<b>13</b>
GENERALIDADES DEL ÓRGANO SÓLIDO RIÑÓN.	<b>13</b>
- CORTEZA.	
- MÉDULA.	
- SUMINISTRO DE SANGRE.	
- NEFRONA.	
CONCEPTO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA. EPIDEMIOLOGÍA.	<b>15</b>
Factores DE RIESGO	<b>15</b>
- SUSCEPTIBILIDAD.	
- INICIO.	
- PROGRESIÓN.	
- ESTADÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD.	
DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.	<b>18</b>
- EVALUACIÓN CLÍNICA RUTINARIA.	
- ECUACIONES PARA DETERMINAR LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR. (TFG)	
- CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CON BASE A LA TFG.	
- ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.	
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL.	<b>20</b>
- TIPOS DE TERAPIA RENAL.	
- DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.	
- HEMODIÁLISIS	
- TRASPLANTE RENAL.	
BREVE HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL.	<b>23</b>
EL TRASPLANTE EN MÉXICO.	<b>23</b>
- TRASPLANTE RENAL HISTÓRICO POR AÑO.	
- TRASPLANTE RENAL HISTÓRICO POR AÑO Y TIPO DE DONANTE.	
- ESTADÍSTICAS DE ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA QUE REALIZAN TRASPLANTE RENAL	

- INSTITUCIONES QUE REALIZAN TRASPLANTE RENAL .	
<b>EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE.</b>	<b>27</b>
- CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE RENAL.	
- EVALUACIÓN UROLÓGICA	
- EVALUACIÓN INFECTOLÓGICA.	
- EVALUACIÓN OTORRINOLARINGOLÓGICA Y DENTAL.	
- EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA.	
- EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA.	
- SITUACIONES ESPECIALES.	
<b>ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS DEL BINOMIO RECEPTOR-DONANTE PARA TRASPLANTE RENAL.</b>	<b>31</b>
- DETERMINACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO/RH.	
- DETERMINACIÓN DE ANTÍGENOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC).	
- PRUEBA CRUZADA O CROSS-MATCH.	
- DETECCIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-HLA.	
○ ENSAYO DE MICROLINFOCITOTOXICIDAD CDC.	
○ MÉTODOS POR ELISA.	
○ CITOMETRÍA DE FLUJO	
○ ENSAYO BASADO EN TÉCNICAS DE EQUIPO FLUOROANALIZADOR (LUMINEX).	
<b>INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO</b>	<b>41</b>
- RECHAZO HIPERAGUDO	
- RECHAZO AGUDO	
- RECHAZO CRÓNICO	
<b>CLASIFICACIÓN DE BANFF</b>	<b>44</b>
<b>TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN.</b>	<b>46</b>
- ANTECEDENTES.	
- FÁRMACOS DE MANTENIMIENTO.	
INHIBIDORES DE CALCINEURIA	
ANTIPROLIFERATIVOS	
INHIBIDORES DEL BLANCO DE RAPAMICINA	
ESTEROIDES	

- FÁRMACOS DE INDUCCIÓN. FÁRMACOS ANTI-RECEPTOR DE IL-2.	
JUSTIFICACIÓN.	<b>52</b>
OBJETIVOS.	<b>52</b>
- GENERAL.	
- PARTICULARES	
HIPÓTESIS.	<b>53</b>
MATERIAL Y MÉTODOS.	<b>53</b>
- MATERIAL	
- LUGAR DE DESARROLLO	
- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
- VARIABLES A ESTUDIAR.	
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	
DATOS OBTENIDOS (RESULTADOS)	<b>56</b>
RESULTADOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	<b>63</b>
RESULTADOS DE VALORES MÍNIMOS DE MFI.	<b>67</b>
DISCUSIÓN.	<b>68</b>
CONCLUSIONES.	<b>72</b>
PERSPECTIVA DEL ESTUDIO.	<b>73</b>
BIBLIOGRAFÍA.	<b>74</b>

**ABREVIATURAS.**

**6-MP:** 6-mercaptopurina.

**AC:** Presencia de anticuerpos anti HLA donador específico

**AHG:** Globulina antihumana.

**ANOVA:** Análisis de Varianza.

**CDC:** Citotoxicidad dependiente de complemento.

**CENATRA:** Centro Nacional de Trasplantes.

**CMN:** Centro Médico Nacional.

**CPA:** Células presentadoras de antígenos.

**CrS:** Creatinina Sérica.

**DCr:** Depuración de Creatinina.

**PRA:** Panel Reactivo de Anticuerpos.

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico.

**DPCA:** Diálisis peritoneal continua ambulatoria.

**DTT:** Ditioneitol.

**E.A:** Eventos de Aloinmunización.

**ECG:** Electrocardiograma.

**ELISA:** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, *Enzyme linked immunosorbent assay*.

**ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

**ERC:** Enfermedad Renal Crónica.

**ERCT:** Enfermedad Renal Crónica terminal.

**FDA:** Food Drug Administration.

**FUT:** Transfusiones sanguíneas.

**GEN:** Género

**HD:** Hemodiálisis.

**HE:** Hospital de Especialidades.

**HLA:** Antígenos Leucocitarios Humanos.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.

**INEGI:** Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

**ISSSTE:** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores del estado.

**LEG:** Lupus eritematoso generalizado.

**MDRD:** *Modification of Diet in Renal Disease*

**MFI:** Intensidad media de fluorescencia, *mean fluorescence intensity*.

**MFS:** Micofenolato Sódico.

**MHC:** Complejo Principal de Histocompatibilidad.

**MMF:** Micofenolato de Mofetilo.

**mTOR:** *Mammalian target of rapamycin*.

**NFK-KDOQI:** National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

**NK:** Natural Killer.

**PCR-SSO:** Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de oligonucleótidos.

**PCR-SSP:** Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de iniciadores

**PEMEX:** Petróleos Mexicanos.

**RECH:** Rechazo del injerto renal

**RNA:** Ácido ribonucleico.

**SA:** Antígeno único, *Single Antigen*.

**SANG:** Grupo Sanguíneo

**Screening :** Tamizaje o Escrutinio de anticuerpos anti-HLA.

**SEDENA:** Secretaría de la Defensa Nacional.

**SIRNT:** Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes.

**SSA:** Secretaría de Salud.

**TFG:** Tasa de filtración glomerular.

**TR:** Trasplante renal.

**UMAE:** Unidad Médica de Alta Especialidad.

## ÍNDICE DE FIGURAS, CUADROS Y GRÁFICOS.

- FIGURA 1** UBICACIÓN DE LOS RIÑONES EN EL SER HUMANO.
- FIGURA 2** DIFERENTES PARTES DE LA ANATOMÍA DEL RIÑÓN.
- FIGURA 3** ANATOMÍA DE LA NEFRONA.
- FIGURA 4** GRUPOS ERITROCITARIOS HUMANOS ABO.
- FIGURA 5** MONITOREO DE ANTICUERPO DONADOR ESPECÍFICO ONE LAMBDA
- FIGURA 6** A) PRINCIPIO DE LAS PERLAS DE LUMINEX B) PROCEDIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA POR EL MÉTODO DE LUMINEX
- FIGURA 7** RECONOCIMIENTO DIRECTO E INDIRECTO DE ALOANTIGENOS
- FIGURA 8** MECANISMOS INMUNITARIOS DEL RECHAZO DE INJERTOS
- 
- CUADRO 1** FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE ERC
- CUADRO 2** DEFUNCIONES GENERALES TOTALES POR PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD, 2012
- CUADRO 3** EVALUACIÓN CLÍNICA RUTINARIA DE LOS PACIENTES CON RIESGO A DESARROLLAR ERC
- CUADRO 4** ECUACIONES RECOMENDADAS PARA ESTIMAR LA TFG Y DCR.
- CUADRO 5** CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ACUERDO A LA TFG Y EL DAÑO RENAL.
- CUADRO 6** COMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO/RH.
- CUADRO 7** ESTUDIOS MOLECULARES PARA TIPIFICAR EL SISTEMA HLA.
- CUADRO 8** CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DE BANFF PARA LAS BIOPSIAS DEL INJERTO RENAL (2007)
- CUADRO 9** VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO
- CUADRO 10** VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

- CUADRO 11** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO CON RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 12** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO SIN RECHAZO.  
(A,B,C)
- CUADRO 13** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRANSFUSIONES CON RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 14** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRANSFUSIONES SIN RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 15** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON EMBARAZOS PREVIOS CON RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 16** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON EMBARAZOS PREVIOS SIN RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 17** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN CON RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 18** DATOS DE PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-HLA EN PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN SIN RECHAZO .  
(A,B,C)
- CUADRO 19** VARIABLES A ESTUDIAR.
- CUADRO 20** RESULTADO DE ANOVA DE 3X3 VARIABLES.
- CUADRO 21** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO.
- CUADRO 22** RESULTADO DE ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO.
- CUADRO 23** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES CON TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS.
- CUADRO 24** RESULTADO DE ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES CON TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS.
- CUADRO 25** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN.
- CUADRO 26** RESULTADO DE ANOVA DE 2X2 VARIABLES, EVALUANDO A PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN.

- CUADRO 27** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO.
- CUADRO 28** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRASNFSIONES SANGUÍNEAS.
- CUADRO 29** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON EMBARAZOS.
- CUADRO 30** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN.
- 
- GRÁFICO 1** TRASPLANTE RENAL, HISTÓRICO POR AÑO
- GRÁFICO 2** TRASPLANTE RENAL, HISTÓRICO POR AÑO Y POR TIPO DE DONANTE
- GRÁFICO 3** ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA DONDE SE REALIZARON TRASPLANTES RENALES EN EL PRIMER SEMESTRE DEL 2014,
- GRÁFICO 4** TRASPLANTE RENAL, EN EL 1ER SEMESTRE 2014, POR TIPO DE INSTITUCIÓN
- GRÁFICO 5** EDADES DE LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL
- GRÁFICO 6** SISTEMA ABO Y RH DE LOS PACEINTES DE UMAE HE CMN SXXI

## RESUMEN.

La presencia de anticuerpos anti-HLA es frecuente en pacientes que cursan con enfermedad renal crónica (ERC), ya que estas personas son muy susceptibles a presentar diversos eventos de aloinmunización como: transfusiones sanguíneas, trasplantes previos y en caso de las mujeres los embarazos y abortos.

Estos anticuerpos anti-HLA, pueden estar dirigidos hacia algunos antígenos del donador los cuales se denominan: anticuerpos anti-HLA donador específicos, la presencia de estos anticuerpos no contraindica el trasplante renal, ya que existen tratamientos de inmunosupresión que logran controlar o disminuir el título del anticuerpo.

Por otra parte, si estos anticuerpos no son controlados, algunos pueden llegar a causar detrimento del injerto renal, provocando un rechazo mediado por anticuerpos o rechazo humoral a corto, mediano o largo plazo. Dicho diagnóstico se puede determinar con los datos histológicos de una biopsia renal.

Con base en lo anterior, en este trabajo se busca establecer a la prueba del antígeno único [*Single Antigen (SA)*], como biomarcador de rechazo agudo en pacientes candidatos a un trasplante renal, definiendo que un biomarcador sirve para medir cambios bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, donde se puede detectar los estadios iniciales e intermedios de un proceso patológico.

La prueba SA es capaz de detectar a los anticuerpos anti-HLA donador específicos en el suero de los pacientes candidatos a un trasplante renal, dicha prueba consiste en un ensayo en fase sólida empleando tecnología LUMINEX®.

Debido a su alta sensibilidad, esta técnica es capaz de detectar niveles muy bajos de anticuerpos anti-HLA. Adicionalmente es capaz de determinar especificidades de los anticuerpos con más precisión.

Para ello, se realizó un estudio retrospectivo el cual abarco un período de tiempo (Enero 2007 a Junio del 2014), donde se revisaron expedientes clínicos de pacientes pertenecientes a UMAE CMN SXXI, que han concluido su protocolo y han recibido un trasplante renal.

Los pacientes estudiados cumplieron con dos criterios de aceptación, en primer lugar contaron con una prueba cruzada linfocitaria negativa, la cual consiste en la detección de anticuerpos anti-HLA preformados, en contra de las células del donador presentes en el suero del potencial receptor, se hace énfasis en que sea negativa ya que si dicha prueba resulta positiva, se considera como contraindicación para la realización del trasplante. El segundo criterio, es que a dichos pacientes, se les haya realizado la prueba del SA, y presenten anticuerpos anti-HLA donador específico.

En este trabajo se hará énfasis en la prueba del SA como biomarcador, con la finalidad de correlacionar la presencia y el valor de MFI de los anticuerpos anti-HLA donador específico con la posibilidad de que el paciente sea susceptible a presentar rechazo del injerto, para corroborar la causa de pérdida del órgano se consultaron los resultados de la biopsia renal en el expediente del paciente.

Con este trabajo se busca proporcionar una herramienta más al médico, con el fin de facilitar la toma de decisiones a la hora de optar por la realización de un trasplante renal y por consiguiente, el paciente tenga una mejor calidad de vida durante un periodo más prolongado de tiempo.

## MARCO TEÓRICO.

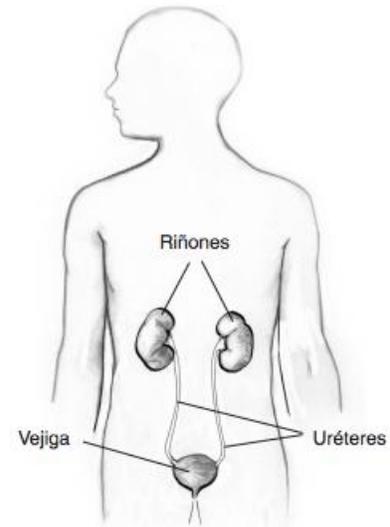
### - GENERALIDADES DEL ÓRGANO SÓLIDO RIÑÓN. <sup>(1,2,3)</sup>

Los riñones son órganos glandulares, los cuales realizan diversas funciones para mantener la homeostasis, filtran la sangre del aparato circulatorio y eliminan los desechos (diversos residuos metabólicos del organismo, como urea, el ácido úrico, la creatinina, el potasio y fósforo) mediante la orina, a través de un complejo sistema que incluye mecanismos de filtración, reabsorción y excreción.

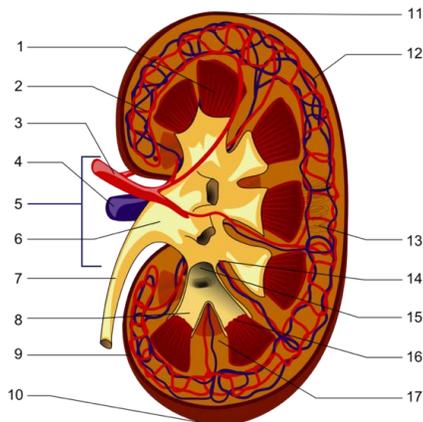
Estos se localizan cerca de la parte media de la espalda, justo debajo de la caja torácica (las costillas), uno a cada lado de la columna vertebral (Fig.1).

El peso de los riñones equivale al 1% del peso corporal, la cara interna de cada uno tiene región en forma de muesca, llamada hilio a través de la cual pasa la arteria y la vena renal, los nervios y el uréter, que lleva la orina final desde el riñón a la vejiga.

La porción externa del riñón se llama corteza renal, que descansa directamente debajo de la cápsula del tejido conectivo blando del riñón. Profundamente en la corteza del lóbulo renal. La extremidad de cada pirámide (llamada papila) se vacía en un cáliz, y los cálices se vacían en la pelvis renal. La pelvis transmite la orina a la vejiga urinaria vía el uréter. (Fig.



**Fig. 1** Ubicación de los riñones en el ser humano. Fuente: The Kidneys and how they work, National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse.



**Fig.2** Diferentes partes anatómicas del riñón.

**1:** pirámide renal, **2:** arteria interlobular, **3:** arteria renal, **4:** vena renal, **5:** hilio renal, **6:** pelvis renal, **7:** uréter, **8:** cáliz menor, **9:** cápsula renal, **10:** polo renal inferior, **11:** polo renal superior, **12:** vena interlobular, **13:** nefrona, **14:** cáliz mayor, **15:** cáliz capital **16:** papila renal y **17:** columna renal.

Fuente: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:KidneyStructures\\_PioM.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:KidneyStructures_PioM.svg)

- CORTEZA.

Es la parte externa del riñón y tiene aproximadamente 1 cm de grosor, de coloración rojo parduzca y fácilmente distinguible al corte de la parte interna o medular. De ella surgen proyecciones que se sitúan entre las unidades individuales de la médula y se denominan columnas de Bertin. Contiene el 75% de los glomérulos, los túbulos proximales y distales, recibe el 90% del flujo sanguíneo renal y su función principal es la filtración, la reabsorción y la secreción.

- MÉDULA.

Las pirámides renales, son tejidos del riñón con forma de cono. La médula renal está compuesta de 8 a 18 de estas subdivisiones cónicas. La amplia base de cada pirámide hace frente a la corteza renal, y su ápice apunta internamente descargando en el cáliz menor. Las pirámides parecen rayadas porque están formadas por segmentos paralelos rectos o de túbulos renales.

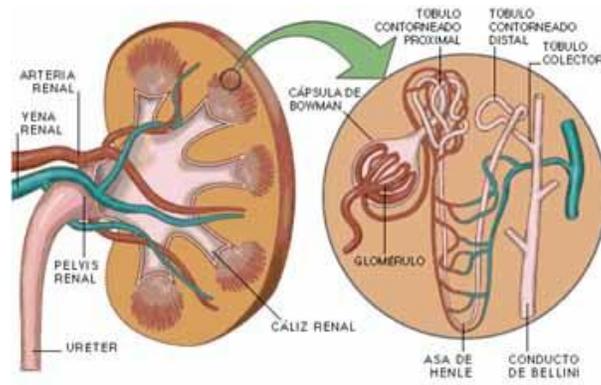
- SUMINISTRO DE SANGRE.

Cada riñón recibe su flujo de sangre de la arteria renal, dos de ellas se ramifican de la aorta abdominal. Al entrar en el hilio del riñón, la arteria renal se divide en arterias interlobulares más pequeñas situadas entre las papilas renales. En la médula externa, las arterias interlobulares se ramifican en las arterias arqueadas, que van a lo largo de la frontera entre la médula y la corteza renal, todavía emitiendo ramas más pequeñas (arterias corticales radiales). Las ramificaciones de estas corticales son las arteriolas aferentes que proveen los túbulos capilares glomerulares, que drenan en las arteriolas eferentes. Las arteriolas eferentes se dividen en tubos capilares peritubulares que proporcionan una fuente extensa de sangre a la corteza. La sangre va a la médula (las que pertenecen a las nefronas yuxtamedulares), formando la vasa recta. El suministro de sangre está íntimamente ligado a la presión arterial.

- NEFRONA.

A nivel microscópico, el riñón está formado de 1 a 3 millones de unidades funcionales, que reciben el nombre de nefronas. Es en la nefrona donde se produce realmente la filtración del plasma sanguíneo y la formación de orina, la nefrona es la unidad básica constituyente. (Fig.3)

Las nefronas regulan en el cuerpo el agua y la materia soluble (especialmente los electrolitos), al filtrar primero la sangre bajo presión y en seguida reabsorbiendo algún líquido y moléculas necesarios nuevamente dentro de la sangre mientras que excretan otras moléculas innecesarias. La reabsorción y la secreción son logradas con los mecanismos de cotransporte y contratransporte establecidos en las nefronas y conductos de recolección asociados. La filtración de la sangre ocurre en el glomérulo, un apilotamiento de capilares que se encuentran dentro de una cápsula de Bowman.



**Fig.3** Anatomía nefrona.

Fuente: <http://www.educarchile.cl/ech/pro/app/detalle?id=135259>

Se puede decir que el proceso de la nefrona está dividido en tres pasos fundamentales:

1. Filtración. Consiste en filtrar cierta cantidad de sangre a través de una membrana que existe entre la cápsula de Bowman y el glomérulo. Esta filtración glomerular se da gracias a que existe una diferencia de presiones entre la presión sanguínea y la presión que hay dentro del glomérulo (55 – 45 mm Hg), esta diferencia de presiones favorece que la sangre se filtre hacia dentro del glomérulo para que se dé la formación de la orina primaria.
2. Reabsorción. Se da a nivel del túbulo contorneado proximal, específicamente en el Asa de Henle, en donde a través del cerebro se dan órdenes al riñón para que absorba contenidos necesitados por el cuerpo.
3. Secreción. Es lo contrario a la absorción, en esta etapa los componentes sanguíneos en exceso son eliminados por secreciones al túbulo contorneado distal, la secreción no es lo mismo que la excreción, en la secreción se secretan sustancias a la luz del túbulo contorneado distal para que sean excretadas finalmente en la orina.

#### CONCEPTO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA. EPIDEMIOLOGÍA.

Por definición la enfermedad renal crónica (ERC) es la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses. <sup>(4)</sup>

La ERC representa, al igual que otras enfermedades crónicas, un importante problema de salud pública, tanto por su elevada incidencia y prevalencia, como por su importante morbi-mortalidad y costo socioeconómico. <sup>(5)</sup>

#### Factores DE RIESGO

La identificación de factores de riesgo (de susceptibilidad, inicio y progresión) (**Cuadro1**) permite la aplicación de intervenciones terapéuticas en fases tempranas, las primeras dos son de gran

importancia ya que ayuda a reconocer a las personas con mayor riesgo de desarrollar ERC, mientras que la identificación de factores de progresión es útil para definir que personas con ERC tienen mayor riesgo de progresar hasta las etapas finales de la enfermedad.

La prevención de las complicaciones de la ERC puede ser posible con la evaluación individual de los factores de riesgo, por lo que la detección temprana y la reducción de los mismos pueden prevenir, retardar y disminuir la progresión de la enfermedad renal.

**CUADRO 1.** Factores de Riesgo para desarrollo de ERC: de susceptibilidad, inicio y progresión. Fuente: Guía de Referencia rápida para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. Consejo de Salubridad de Salud.

De Susceptibilidad.	De Inicio	De Progresión
Mayor Edad (> 60 años). Historia Familiar de ERC. Grupo étnico. <b>Género masculino.</b> <b>Síndrome metabólico.</b> <b>Reducción de la masa renal.</b> <b>Bajo nivel socioeconómico y educación.</b> <b>Estados de hiperfiltración</b> <i>Disminución del número de nefronas.</i> <i>Tensión arterial &gt;125/75.</i> <b>Obesidad.</b> <b>Ingesta elevada de proteínas.</b> <b>Anemia.</b> <b>Aumento de excreción urinaria de proteínas.</b> <b>Dislipidemia.</b>	<b>Enfermedades Renales primarias.</b> <i>Diabetes Mellitus.</i> <i>Hipertensión arterial sistémica.</i> <i>Enfermedades autoinmunes.</i> <b>Nefrotoxinas</b> <i>AINES.</i> <i>Aminoglucósidos.</i> <i>Medio de Contraste IV</i> <i>Otros.</i> <b>Patologías urológicas</b> <i>Obstrucción urinaria.</i> <i>Litiasis urinaria.</i> <i>Infección urinaria recurrente.</i> <b>Enfermedades hereditarias.</b>	<b>Proteinuria</b> <b>TAS &gt;130 mm Hg.</b> <b>Alta ingesta de proteínas.</b> <b>Pobre control de la glucosa</b> <b>Obesidad.</b> <b>Anemia.</b> <b>Dislipidemia.</b>

AINES: Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; IV: Intravenosos; TAS: Tensión arterial sistólica

Como se puede observar en el Cuadro 1 dicha enfermedad es la resultante de diversas enfermedades cronicodegenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. <sup>(6)</sup>

Como resultado del incremento constante en su incidencia durante las últimas décadas, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial han alcanzado proporciones epidémicas. Los datos de la ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) 2012 revela que la prevalencia de hipertensión arterial es de 22.4 millones adultos mexicanos, de los cuales 5.7% están controlados, por otra parte hay 6.4 millones de adultos mexicanos que se saben diabéticos donde el 25% está en control metabólico. <sup>(7,8)</sup>

Debido a la fuerte correlación que existe entre la ERC, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, se entiende que la frecuencia de la primera continuará en aumento si la de la diabetes e hipertensión siguen incrementándose.

En el 2012, las estadísticas de mortalidad consultadas en la base estadística de INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía) mostraron que la ERCT(Enfermedad Renal Crónica terminal), fue por sí misma la onceava causa de muerte a nivel nacional, dando origen a más de 11 mil fallecimientos (**Cuadro 2**). Además, los resultados del presente estudio permitieron estimar que alrededor de 60 mil personas más mueren cada año por esta enfermedad aunque otra condición sea registrada como la principal causa de muerte. <sup>(9)</sup>

**CUADRO 2.** Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2012. Fuente INEGI. Estadísticas de Mortalidad (Fecha de actualización 10 de Febrero de 2014).

	Principales Causas	Defunciones.
	<b>Total</b>	<b>602 354</b>
1	<b>Enfermedades del corazón</b>	<b>109 309</b>
	Enfermedades isquémicas del corazón	74 057
2	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>85 055</b>
3	<b>Tumores malignos</b>	<b>73 240</b>
4	<b>Accidentes</b>	<b>37 727</b>
	De tráfico de vehículo de motor	17 098
5	<b>Enfermedades del hígado</b>	<b>33 310</b>
	Enfermedad alcohólica del hígado	12 540
6	<b>Enfermedades cerebrovasculares</b>	<b>31 905</b>
7	<b>Agresiones</b>	<b>25 967</b>
8	<b>Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas</b>	<b>18 532</b>
9	<b>Influenza y neumonía</b>	<b>15 734</b>
10	<b>Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal</b>	<b>14 391</b>
	Dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios originados en el periodo perinatal	6 372
11	<b>Insuficiencia Renal</b>	<b>11 955</b>
12	<b>Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas</b>	<b>9 414</b>
13	<b>Desnutrición y otras deficiencias nutricionales</b>	<b>7 730</b>
14	<b>Lesiones autoinfligidas intencionalmente</b>	<b>5 549</b>
15	<b>Bronquitis crónica y la no especificada, enfisema y asma</b>	<b>5 172</b>
16	<b>Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana</b>	<b>4 974</b>
17	<b>Septicemia</b>	<b>4 516</b>
18	<b>Anemias</b>	<b>3 647</b>
19	<b>Enfermedades infecciosas intestinales</b>	<b>3 347</b>
20	<b>Úlceras gástrica y duodenal</b>	<b>2 496</b>
21	<b>Síntomas , signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte</b>	<b>10 656</b>
22	<b>Las demás causas</b>	<b>87 728</b>

En México esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias, considerándose una enfermedad catastrófica debido al número crecientes de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución.

#### DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN.

La evaluación rutinaria de los pacientes con riesgo para ERC debe incluir **(Cuadro 3)**:

- Medición de tensión arterial.
- Medición de Creatinina Sérica (CrS) y Estimación de la TGF.
- Evaluar la presencia de marcadores de daño renal (albuminuria-proteinuria, análisis de sedimento urinario, estudios de imagen o histopatológicos).

- **CUADRO 3.** Evaluación Clínica rutinaria de los pacientes con riesgo a desarrollar ERC. Modificado de referencia KDOQI, 2002.

---

#### En Todos los Pacientes.

- Medir la Tensión Arterial.
- Medir la CrS y Estimar la TFG.
- Medir la Presencia de marcadores de daño renal (albuminuria-proteinuria)
- Análisis de Sedimento urinario.

#### En Pacientes Seleccionados Dependiendo de los Factores de Riesgo.

- Ultrasonido (ej. Síntomas de obstrucción, infección o cálculos o historia familiar de riñones poliquísticos)
- Electrolitos Séricos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato).
- Concentración o dilución urinaria (osmolaridad).
- Acidificación Urinaria (pH).

Clásicamente se ha utilizado la concentración sérica de creatinina para evaluar la función renal, pero se ha visto que incluso cifras de creatinina dentro de los valores de referencia pueden corresponder a TFG <60 mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>. Por ello la creatinina no se debería de utilizar como única prueba para el estudio de la función renal.

La TFG es la mejor herramienta para evaluar dicha función, cabe mencionar que parámetro se debe determinar por lo menos 2 veces en un intervalo de 3 meses pues este varía con la edad, sexo y la masa corporal del individuo, situándose entre 90-140 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en personas adultas jóvenes sanas.

Se recomienda estimar la TFG mediante ecuaciones **(Cuadro 4)**; una de las más usadas es la de estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Alternativamente, puede calcularse la depuración de Creatinina (DCr) mediante la ecuación de *Cockcroft-Gault*

### Ecuación MDRD simplificada para estimar la TFG (Levey, 2000)

$$TFG \text{ (mL/min/1.73)} = 186 \text{ (CrS)} - 1.154 * (\text{edad}) - 0.203 * (0.742 \text{ si mujer}) * (1.210 \text{ si africano})$$

### Ecuación de Cockcroft-Gault para estimar la DCr (Cockcroft, 1976)

$$DCr \text{ (mL min)} = \frac{(140 - \text{edad}) * \text{peso}}{72 \text{ (CrS)}} * 0.85 \text{ (si es mujer)}$$

La US NFK-KDOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ha propuesto una clasificación de la ERC, que se ha difundido rápidamente en la comunidad nefrológica internacional.

Esta clasificación, simple y fácil de usar divide la ERC en 5 etapas (**Cuadro 5**), de acuerdo a la TFG estimada con ecuaciones de predicción (Cokroft-Gault o MDRD).

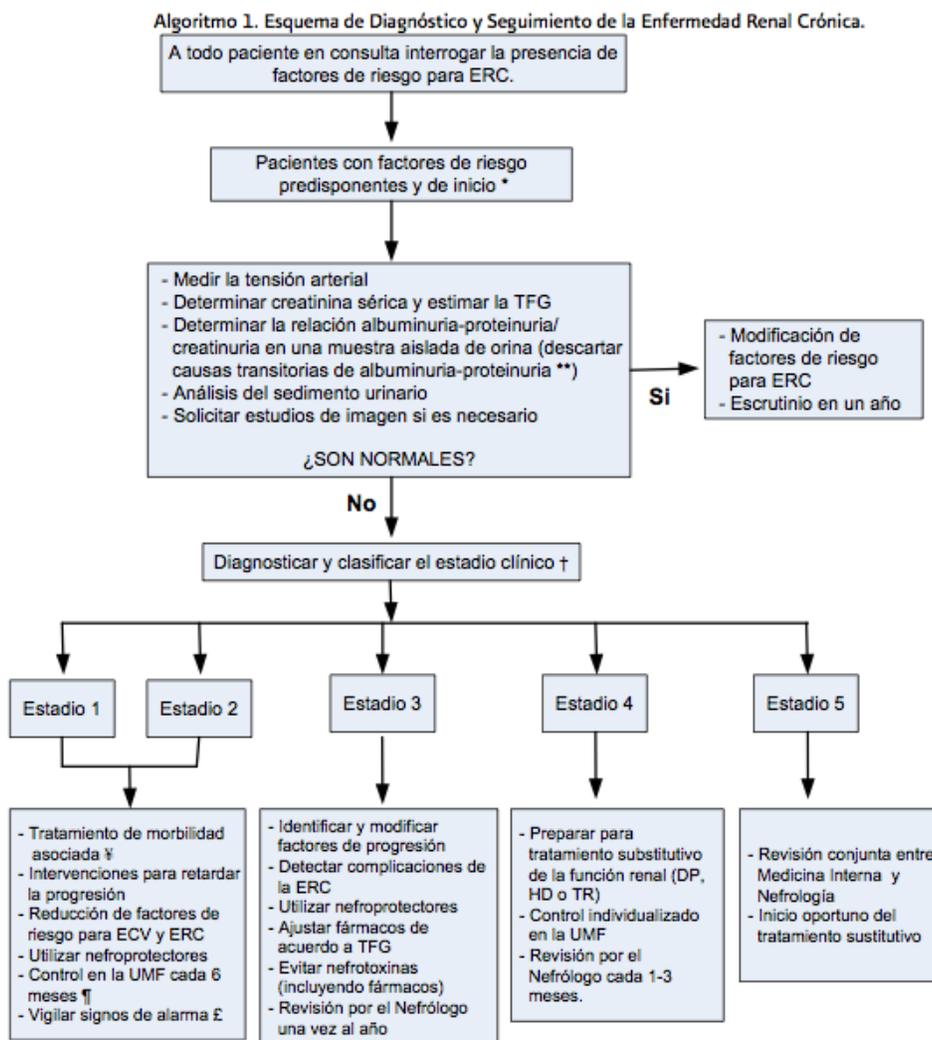
CUADRO 5. CLASIFICACIÓN de la Enfermedad Renal Crónica de acuerdo a la TFG y el daño renal.

Modificada de: Levey A. *Ann Intern Med* 2004; 141:959-961.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN.	TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (mL/min/1.73 m2)	PLAN DE ACCIÓN.
	Incremento de Riesgo	≥90 (Con Factores de Riesgo)	Escrutinio y Reducción de factores de riesgo para ERC
1	Daño Renal con TFG normal	≥90	Diagnóstico y Tratamiento; tratamiento de morbilidad asociada; intervenciones para retardar la progresión; reducción de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular .
2	Daño renal con TFG levemente disminuida	60-89	Estimación y Retraso de la Progresión.
3	Moderada disminución de la TFG	30-59	Evaluación y tratamiento de Complicaciones.
4	Severa disminución de la TFG	15-29	P Preparar para terapia de reemplazo renal.
5	Enfermedad Renal Terminal	< 15 (o diálisis)	Terapia de reemplazo renal (si hay uremia)

Un plan de diagnóstico y seguimiento de acuerdo a la clasificación de la ERC se muestra en el **(ALGORITMO 1.)** Fuente: Guía de Referencia rápida para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana.

Consejo de Salubridad de Salud.



## TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL. <sup>(10)</sup>

La terapia de reemplazo renal es un término general que describe el procedimiento que ayuda a reemplazar la labor de los riñones sanos.

Hay dos tipos de generales de terapia de reemplazo renal:

**1. El trasplante de riñón:** Este tratamiento reemplaza uno de los riñones enfermos con un riñón sano de un donador vivo o fallecido., esta es la mejor opción pero la menos accesible debido a la falta de donaciones, altos costos iniciales y el nivel de deterioro orgánico que presentan los pacientes por las enfermedades primarias.

**2. La diálisis:** Este tratamiento filtra la sangre, existen dos tipos de diálisis [Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y hemodiálisis (HD)] y opciones para decidir dónde hacerse los tratamientos de diálisis, con qué frecuencia y quiénes participarán en ellos.

- DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA.

México es un país en el que históricamente ha predominado el uso de la DPCA, ya que cerca del 80% de los pacientes tratados recibe este tipo de tratamiento, el cual se define como la presencia continua (24 horas al día), siete días a la semana con solución de diálisis en la cavidad peritoneal, excepto en los períodos de intercambio de baños, 5 veces por día, la desventaja de este tratamiento son los signos y síntomas que se presentan en la peritonitis siendo la principal complicación donde se hace presente dolor abdominal, fiebre y líquido peritoneal turbio con/sin aumento de células en el mismo.

Este tipo de fallas incrementan los costos por hospitalización prolongada, reintervenciones quirúrgicas y empleo de antibióticos, entre otros motivos. <sup>(11,12)</sup>

- HEMODIÁLISIS

Este tratamiento permite eliminar las sustancias tóxicas y el exceso de líquidos del torrente sanguíneo.

Consiste en utilizar un circuito extracorpóreo para difundir sustancias por una membrana semipermeable bidireccional. El procedimiento consta en bombear sangre heparinizada a un flujo de 300 a 500 ml/min., mientras que el líquido de diálisis también es impulsado por la máquina a contracorriente a una velocidad de 500 a 800 ml/min. El movimiento de sustancias de desecho se da por transporte pasivo siguiendo un gradiente de concentración.

Para la HD se requiere establecer un acceso vascular que permita la entrada y salida de sangre.

Existen diferentes tipos de accesos:

- La fístula arteriovenosa.
- Injerto.
- Catéter.

Este tratamiento de sustitución ha tenido notables avances tecnológicos, por lo que, durante las últimas dos décadas, su costo ha disminuido de manera importante hasta ubicarse en un nivel competitivo con respecto a la DPCA. Sin embargo en México la HD sigue siendo poco accesible para la mayoría de los pacientes.

- TRASPLANTE RENAL.<sup>(13)</sup>

El trasplante renal (TR) con éxito es en la actualidad y desde hace años la terapia de elección para la mayoría de las causas de ERCT en la que está indicado. Mejora la calidad de vida al prescindir de la dependencia de la diálisis y de las dietas rigurosas, aumenta la supervivencia de los pacientes y es el tratamiento más económico cuando se compara con la diálisis.

Es un proceso rutinario y su aplicabilidad viene limitada por la disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que lo precisan. Este desequilibrio entre pacientes en lista de espera de TR y la disponibilidad de riñones de cadáver se agranda cada año. La opción del TR de donante vivo es una excelente alternativa pues permite una cirugía regulada que puede llevarse a término en situación de pre-diálisis y preferentemente está indicada en gente joven donde los resultados son más benéficos. Esta opción se está extendiendo en la actualidad hasta el punto de que países como Estados Unidos la mitad de los trasplantes renales son de donante vivo.

## BREVE HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL. <sup>(14,15)</sup>

En la antigüedad, los únicos trasplantes posibles eran de tejidos, debido a las limitaciones en la técnica para realizar anastomosis vasculares (*Es una conexión quirúrgica entre dos estructuras. Generalmente quiere decir una conexión creada entre estructuras tubulares, como los vasos sanguíneos o las asas del intestino*).

Fue en 1900 cuando Alexis Carell revolucionó la sutura vascular, lo que permitió realizar trasplantes de órganos.

Emerich Ullmann, en 1902, reportó en la Reunión de la Sociedad Médica de Viena el primer caso de autotrasplante de riñón al cuello de un perro, demostrando la funcionalidad de dicho riñón por la producción de orina; por esto y por experimentos en auto-, alo- y xenotrasplantes<sup>(\*)</sup>, se considera al doctor Ullmann como el pionero del trasplante renal.

En 1906, Mathieu Jaboulay realizó el primer xenotrasplante en humano, y ya para 1909, Ernst Unger, en Berlín, reportó un trasplante exitoso de ambos riñones en perros: de un fox terrier a un boxer.

No fue sino hasta 1936 cuando se realizó el primer alotrasplante por el cirujano soviético Yu Yu Voronoy, en Ucrania; lamentablemente el paciente falleció por intoxicación con cloruro de mercurio.

Para 1951, en París se reportaron siete trasplantes con malos resultados.

El primer trasplante exitoso en el mundo se llevó a cabo en 1954 por Murray JE, Merrill JP y Harrison JH en el Hospital Peter Bent Brigham en EUA; se realizó entre hermanos gemelos homocigotos y tuvo una sobrevida del injerto mayor de un año. Joseph E. Murray recibió el premio Nobel de Medicina en 1990 por su aporte en el campo del trasplante renal.

**(\*)AUTO TRASPLANTE:** Es la intervención quirúrgica en la que el receptor y el donante son el mismo individuo, es decir que el injerto se extrae y se implanta en el mismo sujeto.

**ALO TRASPLANTE:** El donante y el receptor son de la misma especie pero no son genéticamente iguales.

**XENO TRASPLANTE:** Es el trasplante de células, tejidos u órganos de una especie a otra, idealmente entre especies próximas para evitar rechazo, como de cerdos a humanos.

## EL TRASPLANTE EN MÉXICO. <sup>(15, 16, 17)</sup>

En México, el primer trasplante renal fue realizado por los doctores Manuel Quijano, Gilberto Flores y Federico Ortiz Quezada en el Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en 1963; desde entonces se han construido más de 106 centros de trasplante en diferentes estados del país.

Hoy en día el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) es el órgano responsable de impulsar y coordinar los procesos desde la donación hasta el trasplante de órganos, tejidos y células, otorgando a los pacientes que así lo requieran una mayor oportunidad, con legalidad y seguridad.

De igual manera te permite consultar el estado actual de receptores, donación y trasplantes en nuestro país, donde se observa que hubo un total de 2,534 trasplantes de riñón durante el 2014,

(Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (SIRNT).

En el **(Gráfico 1)** se puede observar cómo ha incrementado el número de trasplantes en nuestro país desde el primer trasplante realizado (1963), hasta el primer semestre del 2014, observando un total de 37,808.

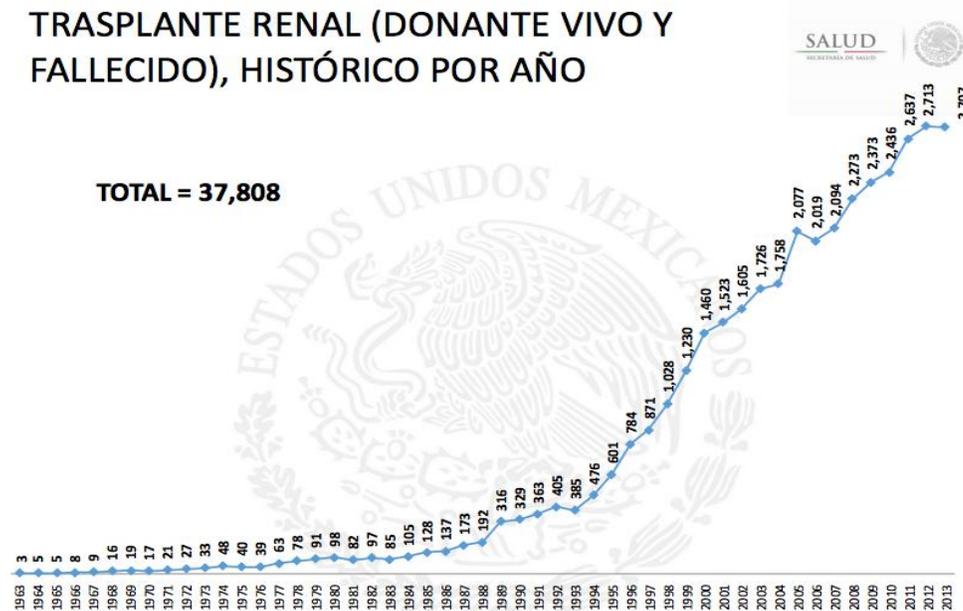


GRÁFICO 1 Trasplante Renal, Histórico por año. Fuente SIRNT, 15/04/2014

De igual manera se puede observar en dicha referencia que el riñón trasplantado proviene de dos fuentes **(Gráfico 2)**:

- De un donador vivo emparentado o no emparentado. (azul)
- De un donador cadavérico, habitualmente de pacientes jóvenes sanos que se accidentan y presentan muerte cerebral. (Naranja)

En México se realizan entre 2,000 y 2,300 trasplantes al año de los cuales el 75% es de donador familiar relacionado y el 25% cadavérico.

## TRASPLANTE RENAL HISTÓRICO POR AÑO Y POR TIPO DE DONANTE

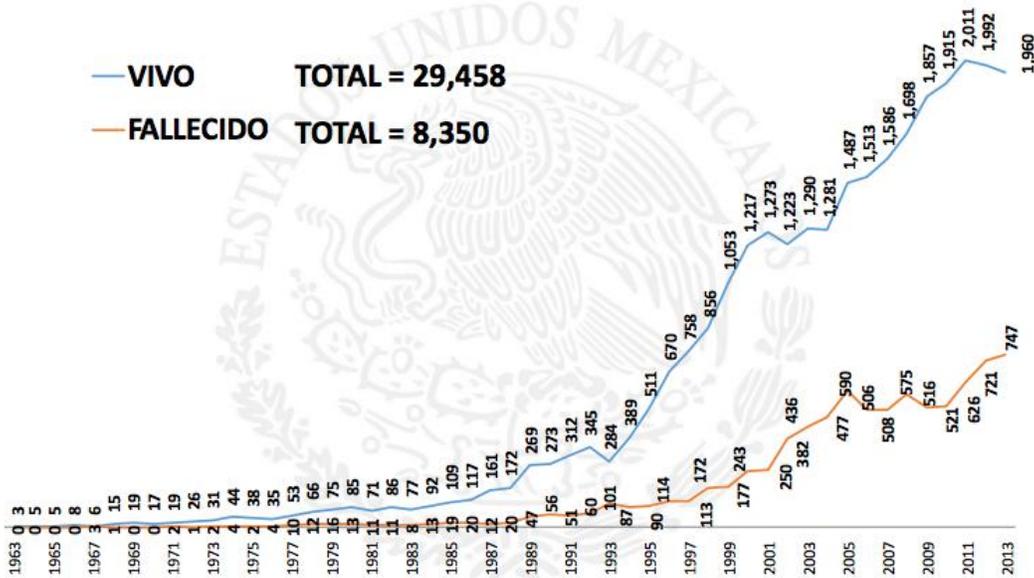


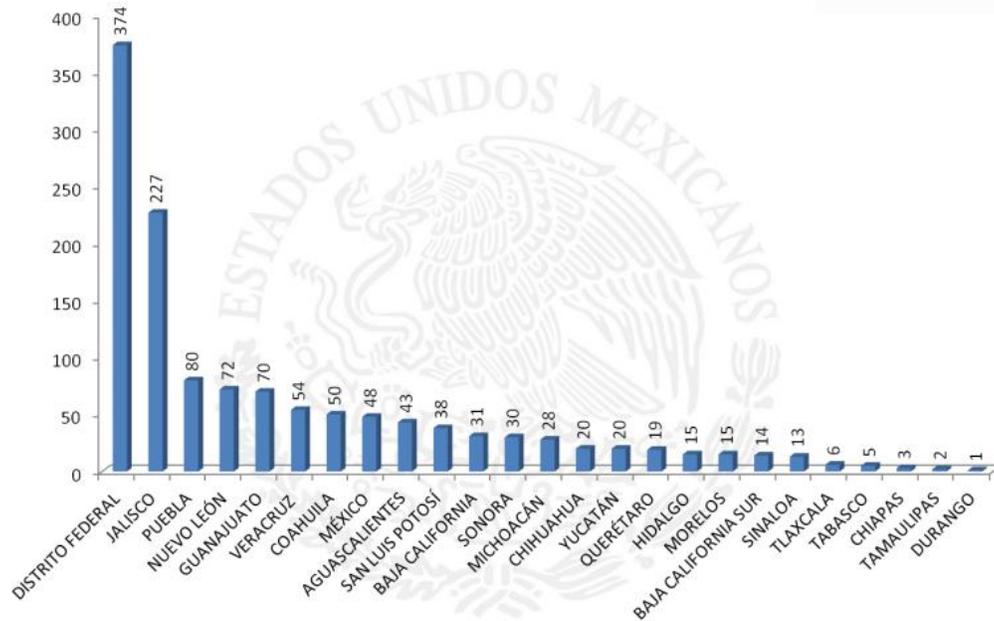
GRÁFICO 2. Trasplante Renal, Histórico por año y por tipo de Donante. Fuente SIRNT, 15/04/14

La mayoría de los hospitales que realizan trasplantes se encuentran en las capitales de las entidades federativas y en las ciudades más grandes del país.

Para que un hospital pueda realizar trasplantes se requiere que tenga un permiso otorgado por la Secretaría de Salud para esta actividad, además de contar con el personal médico capacitado e identificado.

A continuación en el **(Gráfico 3)** se observa la descripción anterior teniendo al Distrito Federal con el mayor número de trasplantes, seguido por grandes e importantes ciudades importantes como: Jalisco, Puebla, Nuevo León etc.

### TRASPLANTE RENAL 1<sup>ER</sup> SEMESTRE 2014



**GRÁFICO 3.** Estados de la Republica Mexicana donde se realizaron trasplantes renales en el primer semestre del 2014, Fuente SIRNT, 15/04/14, Estados con Actividad Reportada.

Las instituciones hospitalarias, públicas y privadas ha mostrado gran interés en compartir los avances técnicos y médicos en el proceso de donación y trasplantes, por lo que han desarrollado organizaciones institucionales que los cuales se agrupan en: el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores del estado (ISSSTE), Secretaria de la Defensa Nacional (SEDENA), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Secretaría de Salud (SSA) y hospitales privados.

En el **(Gráfico 4)** se observa que durante el primer semestre del 2014 el sector por parte de Seguridad Social atendió y llevó a cabo el mayor número de trasplantes de riñón abarcando el 57% del total, seguido por el sector público (28%) y por último el privado (15%).

#### TRASPLANTE RENAL, 1<sup>ER</sup> SEMESTRE 2014 POR TIPO DE INSTITUCIÓN

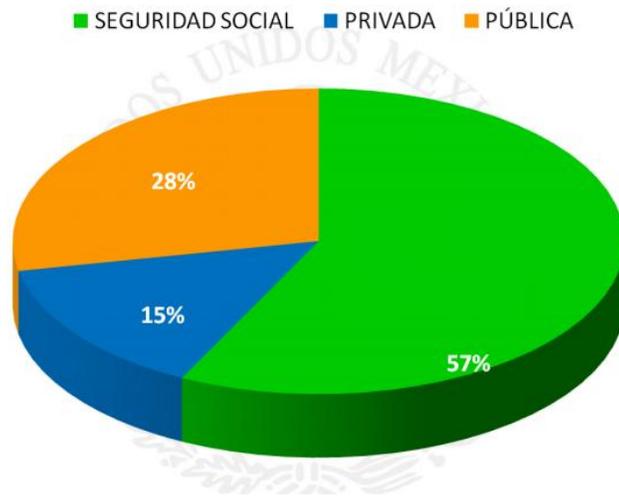


GRÁFICO 4. Trasplante Renal, en el 1er Semestre 2014, por tipo de Institución.

Fuente SIRNT, 15/07/14

#### EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE. <sup>(18, 19, 20)</sup>

El proceso de evaluación del potencial receptor de un trasplante renal debe hacerse en forma multidisciplinaria por un equipo de trasplante el cual incluye: nefrólogo, cirujano de trasplantes, urólogo, expertos en tipificación tisular, enfermeras y trabajadora social.

No todos los pacientes pueden ser candidatos a recibir un trasplante renal por diversas razones, entre las que se incluyen: riesgos perioperatorios elevados, edad avanzada, riesgos asociados a inmunosupresión y algunas morbilidades.

Es claro que la evaluación del receptor renal es de vital importancia para el éxito del trasplante a corto y largo plazo, el cual debe incluir una historia clínica y un examen físico minucioso y sistematizado y posteriormente una evaluación integral por un equipo multidisciplinario, el cual determinará si el paciente es o no candidato a un trasplante renal.

#### - CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE RENAL.

La mayoría de los autores coinciden en seis contraindicaciones absolutas:

1. Pacientes que no vivirán más de un año.
2. Neoplasias malignas.

3. Infección crónica (o aguda) no controlada.
4. Enfermedad extra-renal grave (hepatopatía crónica, enfermedad coronaria trivascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada, enfermedad vascular periférica grave, entre otras).
5. Incumplimiento terapéutico.
6. Enfermedad psiquiátrica grave que dañe el cumplimiento de la terapéutica.

La mayor parte de los centros incluyen dentro de las contraindicaciones absolutas al alcoholismo y la farmacodependencia (inclusive tabaco en algunos pocos centros), la incompatibilidad ABO, la presencia de pruebas cruzadas positivas y pacientes con alto riesgo perioperatorio.

Una vez descartadas las contraindicaciones anteriores, para evaluar el estado de salud del receptor, se le realizan estudios particulares los cuales se enlistan a continuación, estos ayudan a determinar el estadio del paciente.

- EVALUACIÓN UROLÓGICA.

En forma rutinaria se solicita un examen general de orina y urocultivo a todos los pacientes que tienen diuresis residual, ya que el paciente debe tener el tracto urinario estéril antes del trasplante para evitar infecciones post-trasplante.

También es recomendable la realización de un ultrasonido de los riñones nativos, el cual es de gran utilidad como tamizaje para cáncer renal, además de que se puede detectar la presencia de urolitiasis, enfermedad renal quística adquirida, condiciones que pudieran ser desfavorables en el periodo inmediato y mediato post-trasplante por condicionar una mayor probabilidad de infecciones urinarias.

En los pacientes anúricos es recomendable un estudio de cistouretrografía de llenado, para conocer la capacidad vesical residual que en algunos pacientes suele ser muy pequeña, situación que incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias, por lo que está recomendado, en esta última situación, el realizar ejercicios de dilatación vesical previos a la cirugía.

- EVALUACIÓN INFECTOLÓGICA.

Esta es una de las evaluaciones más importantes, ya que como se menciona previamente una infección aguda o crónica activas contraindican la implantación del injerto renal.

Dependiendo del centro de trasplante y de la epidemiología regional se solicitan diferentes estudios de tamizaje para infecciones; sin embargo, un importante número de ellos son empleados universalmente. A continuación se mencionan los estudios solicitados por la mayor parte de los centros:

1. Antígeno de superficie de hepatitis B.
2. Anticuerpos para hepatitis C.
3. Anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana.
4. Antígenos IgG e IgM contra citomegalovirus.
5. Virus Epstein Barr y toxoplasma.

- EVALUACIÓN OTORRINOLARINGOLÓGICA Y DENTAL.

La evaluación del receptor por estos dos especialistas es el descartar y erradicar focos sépticos antes de realizar el TR. El primer especialista solicita una radiografía o tomografía de senos para nasales y cultivos de exudado y faríngeo. El segundo especialista es indispensable para realizar tratamientos y erradicar caries, gingivitis o cualquier tipo de infección previo al trasplante.

- EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA.

En todos los protocolos de receptores para TR es fundamental la valoración por un psiquiatra, para realizar pruebas que permitan descartar alguna enfermedad mental grave o falta de adherencia al tratamiento, los cuales son contraindicaciones absolutas para la realización del TR.

Finalmente la participación de dicho especialista es fundamental para calificar la motivación del donador y la relación que guarda con el potencial receptor, con la finalidad de demostrar que la donación es altruista y libremente decidida por el donador y sin otras motivaciones indeseables o ilegales.

- EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la etapa posterior al TR. La mortalidad a dos años va de 1 a 17%, dependiendo del riesgo cardiovascular del receptor. En la mayoría de los protocolos para receptores de TR, se solicita una radiografía del tórax y un electrocardiograma (ECG). Estos estudios, aunados a una adecuada exploración física, son suficientes para sujetos de bajo riesgo, no así para pacientes que tienen las siguientes condiciones que obligan a una evaluación por el cardiólogo: historia de infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca progresiva, soplo sugestivo de lesión valvular, ECG anormal, diabetes mellitus, edad mayor a 50 años y signos de insuficiencia arterial periférica.

- SITUACIONES ESPECIALES.

- Paciente geriátrico.

No es contraindicación para ser receptor de TR tener más de 65 años de edad. Según el Sistema Norteamericano de Datos de Pacientes Renales (USRDS), casi el 50% de los pacientes que requieren terapia sustitutiva pertenecen a este grupo.

Más del 10% de los pacientes trasplantados en los Estados Unidos de América son mayores de 65 años. Este grupo de pacientes tiene una menor incidencia de pérdida de injertos por rechazos agudos, ya que el sistema inmune de la persona mayor es más deficiente que el de los jóvenes al tener menos capacidad de alorespuesta (Esta respuesta consiste en la capacidad de las células T en reconocer complejos péptido-MHC [Complejo Principal de Histocompatibilidad], con los que no ha estado en contacto durante el proceso de maduración en el timo).

Por este motivo la respuesta contra infecciones y neoplasias es menor, por lo que con la inmunosupresión el adulto mayor es susceptible a desarrollar una mayor cantidad de infecciones y desarrollar neoplasias.

Por lo que se ha optado por dar un tratamiento de inmunosupresión más leve que en los pacientes jóvenes para evitar estas complicaciones.

En estos pacientes la evaluación cardiovascular es de importancia, ya que determina la factibilidad de realizar o no el procedimiento.

- Obesidad.

Se ha descrito en la literatura que existe un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad postquirúrgica en los receptores de TR obesos.

En estudios retrospectivos se ha evidenciado una disminución de sobrevida del injerto, independiente de la sobrevida del paciente.

Se ha considerado en la literatura que un índice de masa corporal (IMC) mayor 30 kg/m<sup>2</sup> como un factor de riesgo.

Lo recomendable es tratar de realizar el trasplante cuando el receptor se encuentre lo más cercano a su peso ideal.

- Lupus eritematoso generalizado.(LEG)

Es el prototipo de la enfermedad autoinmune, la cual se caracteriza por formación de autoanticuerpos y por la expresión clínica de distintas manifestaciones de inflamación mediada por mecanismos inmunes.

Los órganos blanco más importantes en el LEG son: la piel, las membranas serosas (pleura, pericardio, sinovial), médula ósea, los riñones, y el cerebro.

La expresión clínica de la enfermedad y la gravedad de la patología en estos órganos son extraordinariamente diversas.

Para iniciar el protocolo de TR en un(a) paciente con lupus, es necesario que el (la) paciente no tenga actividad lúpica en los últimos seis meses (algunos estudios refieren un tiempo de espera de 12 meses).

Las pruebas inmunológicas tienen un valor pronóstico poco claro, aun que en algunos informes se ha considerado que la presencia de títulos altos contraindican en ese momento el TR.

- DETERMINACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO ABO/RH.

La existencia de diferencias antigénicas entre especies distintas se reconoció antes de se describieran las discrepancias entre individuos de la misma especie.

Landois (1875), descubrió que si se mezclaba hematíes de un animal, por ejemplo de cordero, con suero de otro animal (perro) y se incubaban a 37 grados centígrados, se producía lisis en unos 2 minutos.

Los antígenos de los grupos eritrocitarios humanos ABO/Rh ( descubiertos por Karl Landsteiner) son antígenos potentes en los trasplantes de órganos y tejidos, debido a que los seres humanos presentan de manera natural anticuerpos contra los antígenos del sistema mencionado ver (Fig. 4 Grupos eritrocitarios).

Su importancia estriba en que están presentes en los endotelios vasculares de diversos órganos. Si se trasplanta un órgano a un individuo ABO incompatible ver (**Cuadro 6.** Compatibilidad de grupo sanguíneo), los anticuerpos naturales llamados isoaglutininas anti A y/o anti B del receptor producen una lesión tisular en el órgano trasplantado, lo que conduce al rechazo.

En consecuencia, el grupo sanguíneo del receptor y el donador debe ser establecido antes de realizar cualquier trasplante del mismo modo que se investiga antes de cualquier transfusión.

Cabe mencionar que en programas de trasplante renal se siguen las reglas que regulan a la transfusión sanguínea. Sin embargo, ahora hay evidencias de órganos sólidos trasplantados de manera exitosa con diferencias de grupo.

Este tipo de procedimiento se realiza con previa remoción de anticuerpos mediante el uso de plasmaféresis o inmunoadsorción, más la utilización de fármacos inmunosupresores de inducción.

El cruzar esta barrera permite que pacientes con tiempos prolongados en lista de espera para trasplantes se vean beneficiados, de igual manera donantes vivos con HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos) idénticos, pero con grupo sanguíneo incompatible con el receptor no tendrán que descartarse de entrada.

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Sangre roja célula				
Anticuerpos	 Anti-B	 Anti-A	Ningunos	 Anti-A y Anti-B
Antígenos	A antígeno	B antígeno	A y B antígeno	No antígenos

**Fig. 4** Grupos Eritrocitarios humanos ABO.

**CUADRO 6.** Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO/Rh.

<b>Grupo Sanguíneo</b>	<b>Puede donar a:</b>	<b>Puede recibir:</b>
<b>O</b>	O, A, B, AB	O
<b>A</b>	A, AB	A,O
<b>B</b>	B, AB	B, O
<b>AB</b>	AB	AB, A, B, O
<b>Factor Rh.</b>	<b>Puede donar a:</b>	<b>Puede recibir:</b>
<b>(+)</b>	(+)	(+) y (-)
<b>(-)</b>	(+) y (-)	(-)

- DETERMINACIÓN DE ANTÍGENOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC).

Conocidos como antígenos HLA (por sus siglas en inglés *Human Leukocyte Antigens*), son aquellos que al ser expresados por las células marcan la diferencia entre lo propio y lo extraño, e inducen en el receptor de un trasplante una respuesta inmunitaria, la cual dependiendo de la intensidad determina el tipo de rechazo.

Este complejo sistema está organizado bajo determinaciones de bases genéticas (genes).

Los genes de los antígenos del sistema HLA están localizados en el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), en el brazo corto del cromosoma 6 (segmento 6p21.3), el cual es altamente polimórfico, se hereda en haplotipo, de manera mendeliana y codominante, distribuidos en diferentes locus estrechamente ligados y denominados como clase I que se denominan HLA-A, -B, -C, expresados en la mayoría de las células nucleadas y plaquetas, constituyen los blancos mayores para las reacciones inmunes contra tejidos y órganos trasplantados.

En tanto los de clase II están constituidos por HLA-DR, -DQ, -DP, se encuentran únicamente en células presentadoras de antígenos como: macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas y están más relacionados con inmunorregulación. Los antígenos de clase III son un grupo de genes que controlan a un grupo heterogéneo de proteínas como las activadoras de complemento entre otras y que no intervienen propiamente como antígenos de histocompatibilidad en los trasplantes.

La función normal de los antígenos HLA, es presentar antígenos extraños al linfocito T e iniciar de este modo la respuesta inmune

En el desarrollo de esta respuesta las poblaciones de linfocitos T son específicas tanto para el antígeno como para las diferentes clases de HLA. Este tipo de reconocimiento forma la base para agrupar a los linfocitos T en dos grandes subpoblaciones:

- CD8 (+) citotóxicos que reconocen antígenos en asociación con HLA clase I.
- CD4 (+) que reconocen antígenos en asociación con HLA clase II.

El significado biológico del sistema HLA es relevante en la respuesta inmune del trasplante, debido a que los antígenos extraños son reconocidos por el linfocito T sólo cuando son presentados en asociación con las moléculas de HLA propias. Los antígenos de clase II están relacionados con el reconocimiento inicial y los de clase I en el donante son los blancos primarios de la respuesta celular.

Cuando se efectúa un trasplante se están introduciendo en el receptor células del donante con antígenos de histocompatibilidad distintos al del receptor.

Las células presentadoras de antígenos (CPA) del órgano donado, muy probablemente de células dendríticas, presentan sus HLA de clase II junto con los péptidos antigénicos correspondientes y ello es reconocido como extraño por los linfocitos T CD4+ del receptor que continuamente están circulando por el organismo.

*Métodos moleculares para la tipificación del sistema HLA.*

En el Cuadro 7. Se presenta una breve descripción de las técnicas moleculares empleadas en los laboratorios de histocompatibilidad.

Los métodos que se emplean en el laboratorio HLA del CMN SXXI, se basan en los estudios moleculares de hibridación y electroforesis, a continuación se explicarán a detalle los métodos SSOP y SSP.

**CUADRO 7. ESTUDIOS MOLECULARES PARA TIPIFICAR EL SISTEMA HLA.**

<b>Estudio molecular.</b>	
<b>Hibridación.</b>	SSO (Sequence- Specific Oligonucleotide )
<b>Electroforesis</b>	SSP (Sequence- Specific primers)
	SBT (Sequence based typing)
	RFLP (Restriction Fragment Polymorphism)
<b>DNA conformacional</b>	SSCP (Single Stranded conformational polymorphism)
	RSCA (Reference strand mediated conformational analysis)

- PCR-SSO (*Polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide/ Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de oligonucleótidos*).

Es la amplificación específica de los locus HLA por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la subsiguiente hibridación del producto amplificado por medio de sondas de oligonucleótidos de secuencia específica. La mayor parte del amplio polimorfismo del sistema HLA resulta de eventos en los cuales pequeñas secciones de nucleótidos de un alelo (no más de 100 bases) son transferidos a otro alelo.

De esta manera, muchas de las secuencias tienden a compartir alelos y no son alelo-específicas, surgiendo el uso de sondas de secuencia específica.

- PCR-SSP (*Polymerase chain reaction-sequence specific primers/ Reacción en cadena de la polimerasa de secuencias específicas de iniciadores*).

La especificidad de los alelos HLA amplificados por PCR-SSP, se determina por los iniciadores (primers). Cada par de iniciadores utilizados amplifica uno o varios alelos. El número total de iniciadores utilizados deberá amplificar todos los alelos conocidos para el locus a determinar: Dependiendo de su selección, la PCR SSP puede ser de alta, mediana o baja resolución.

Esta técnica requiere de varios controles, cada pozo contiene un par de iniciadores control que reacciona con una secuencia de DNA diferente a las regiones polimórficas HLA, y que sirve como control interno en todo el proceso de amplificación. Un segundo control, denominado “tubo abierto” el cual contiene todos los reactivos excepto el DNA si este pozo resulta positivo indica contaminación.

- Prueba Cruzada o *Cross-Match*.

La prueba cruzada o cross-match permite detectar en el suero del receptor la presencia de anticuerpos preformados dirigidos contra las células del donante.

Este estudio se puede realizar mediante técnicas de microlinfocitotoxicidad, citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) o por citometría de flujo.

Las técnicas de microlinfocitotoxicidad, se basan en reacción mediada por los linfocitos del potencial donador los cuales sirven como blanco para el suero del receptor. Donde se podrá observar si el receptor tiene anticuerpos preformados contra antígenos del donante la cual producirá un reacción antígeno -anticuerpo con activación del complemento y una lesión en la membrana celular que permite la entrada a la célula de colorantes vitales, en cuyo caso se dice que la prueba cruzada es positiva y contraindica la realización del trasplante, de igual manera permite evitar un rechazo hiperagudo o pérdida temprana del injerto.

La prueba cruzada es uno de los procedimientos más importantes y necesarios en el trasplante de órganos, sobretodo en el renal.

En los casos de una prueba cruzada positiva es importante descartar la presencia de autoanticuerpos no HLA, los cuales son irrelevantes para trasplantar y se traducen como falsos positivos. Estos anticuerpos son del tipo IgM y reaccionan a baja temperatura, la manera más efectiva para confirmar un resultado positivo es tratar el suero del receptor con un agente reductor como ditiotreitól (DTT), los anticuerpos IgM son inactivados por acción del DTT, de manera que si aún persiste un resultado positivo éste puede atribuirse a la presencia de anticuerpos anti-HLA del tipo IgG y por tanto es una contraindicación para trasplantar. Este estudio generalmente constituye una prueba de rutina en el informe del laboratorio de histocompatibilidad.

En la actualidad se han desarrollado también métodos más sensibles que la prueba cruzada convencional, éstas son las técnicas por citometría de flujo y la prueba cruzada con globulina antihumana (AHG), las cuales permiten detectar niveles muy bajos de anticuerpos circulantes, lo que facilita una mejor evaluación del binomio para el trasplante.

Como comentario la citometría de flujo es un método más sensible, pero con alto costo lo cual no ha permitido todavía su uso rutinario, al menos en nuestro medio.

- Detección de anticuerpos Anti-HLA. <sup>(25)</sup>

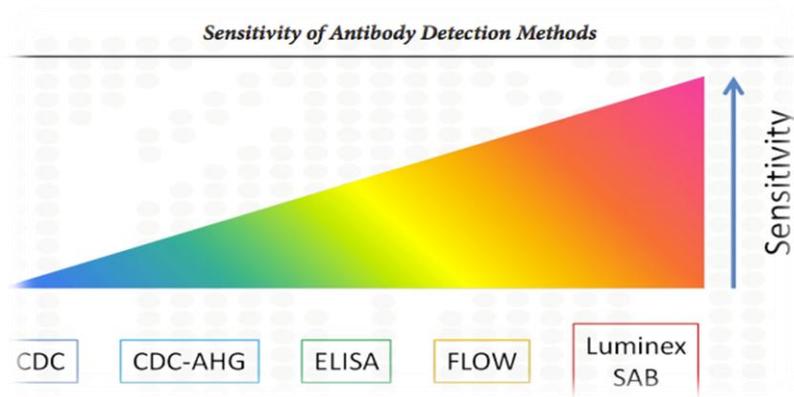
La presencia de anticuerpos linfocitotóxicos en el suero de pacientes en lista de espera de trasplante renal limita las oportunidades de que éste se lleve a cabo con éxito. Se ha demostrado que los pacientes con una elevada tasa de anticuerpos linfocitotóxicos presentan una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo, factores relacionados con una menor supervivencia del injerto.

Dada la importancia de esta situación, se precisa una evaluación periódica del suero de los posibles receptores en busca de estos anticuerpos, y estudios adicionales tras estímulos antigénicos, fundamentalmente las transfusiones sanguíneas.

Dentro de las técnicas empleadas para medir y detectar dichos anticuerpos circulantes son:

- Ensayo de microlinfocitotoxicidad CDC.
- Ensayo de microlinfocitotoxicidad CDC con aumento de AHG.
- Métodos por ELISA.
- Citometría de flujo
- Ensayo basado en técnicas de equipo fluoroanalizador (Luminex®).

La diferencia entre las diferentes técnicas radica en la sensibilidad y especificidad de cada una, para detectar los anticuerpos anti-HLA presentes en el suero del paciente. (Fig. 5)



**Fig 5.** Monitoreo de anticuerpo donador específico *One -Lambda*.

Fuente: <http://www.onelambda.com/>

- ENSAYO DE MICROLINFOCITOTOXICIDAD CDC. <sup>(26, 27, 28)</sup>

Es un método que ha sido utilizado por mucho tiempo para detectar anticuerpos contra el sistema HLA presentes en el suero del paciente. Una muestra del suero se incubaba con un panel de linfocitos viables con un fenotipo HLA conocido, si el suero del paciente contiene anticuerpos específicos contra las moléculas del HLA presentes en los linfocitos, se presenta una lisis celular, gracias a la reacción antígeno-anticuerpo con fijación de complemento, la lisis se visualiza gracias a un colorante. La reacción se cuantifica según el porcentaje de células muertas.

Gracias a que se utiliza un panel de células con un fenotipo de HLA conocido, se puede asignar la especificidad de los anticuerpos, el problema radica en que la prueba sólo es capaz de detectar anticuerpos fijadores de complemento, de igual manera, para determinar la especificidad de los anticuerpos, el suero del paciente se necesita exponer a un panel amplio de células para que estén representadas todas las especificidades HLA más frecuentes en la población, lo que genera una demora considerable a la hora de realizar el análisis.

Existe una versión de esta técnica a la cual se le añade AHG tras la incubación del suero con las células lo que permite exacerbar la reacción de los anticuerpos presentes en la prueba, en el caso de que el título de anticuerpos no sea el suficiente para activar la cascada del complemento, ya que el ensayo CDC es incapaz de detectar bajas concentraciones de anticuerpos.

- MÉTODOS POR ELISA. (Enzyme linked immunosorbent assay)

Esta técnica consiste en la detección de anticuerpos presentes en un suero que son capaces de reconocer antígenos HLA purificados adheridos a un soporte sólido. Estos antígenos pueden proceder de plaquetas o de líneas celulares transformadas con distintos HLA. Al igual que en las

otras técnicas la mezcla de antígenos debe ser representativa de la población general. El suero se incuba con el HLA pegado a la placa. En caso de que existan anticuerpos anti-HLA, estos se unirán a ellas y quedarán fijados en la placa. En caso contrario, todas las inmunoglobulinas se eliminarán con los lavados. El revelado se hace mediante el uso de un segundo anticuerpo marcado con un enzima y adición de un sustrato de la enzima, en caso de que haya anticuerpos anti-HLA esa enzima producirá una reacción colorimétrica al actuar sobre su sustrato en el último paso de la técnica. Esa reacción se cuantifica en un espectrofotómetro.

Mediante ELISA se detectan todos los anticuerpos, tanto fijadores de complemento como los no fijadores, sin embargo algunas casas comerciales utilizan plaquetas para obtener los antígenos por lo que estas preparaciones a pesar de contener teóricamente sólo moléculas HLA suelen estar contaminadas con antígenos plaquetarios que pueden dar lugar a falsos positivos.

- CITOMETRÍA DE FLUJO

Este método consiste en una reacción antígeno-anticuerpo sobre la superficie celular visualizada mediante la utilización de un segundo anticuerpo marcado con un fluorocromo y el uso de un citómetro de flujo que es un instrumento muy potente que detecta cada célula presente en un flujo de líquido iluminado por un haz de láser.

Las muestras de partida para la obtención de células son las mismas que en el caso de la CDC, pero no es necesario separar las poblaciones T y B, ya que el uso de anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos nos permite distinguirlos en el citómetro. Las células deben tener también una buena viabilidad ya que de otra manera no son reconocidas por el citómetro como linfocitos. La presencia de anticuerpos se hace evidente en el citómetro de flujo al incidir sobre la muestra un haz de láser, el cual excita el fluorocromo que va conjugado al anticuerpo y emite luz a una determinada longitud de onda. Esta señal luminosa se capta por unos detectores y un complejo sistema informático es capaz de transformar el mensaje luminoso al lenguaje informático, el cual se puede interpretar mediante el empleo de un software adecuado.

El empleo de fluorescencia es lo que hace esta técnica mucho más sensible que la CDC y además no requiere fijación del complemento.

- ENSAYO BASADO EN TÉCNICAS DE EQUIPO FLUOROANALIZADOR (LUMINEX®).<sup>(28, 29, 30)</sup>

Este método es muy similar a la citometría convencional, pero en vez de utilizarse células, se utilizan microperlas recubiertas de antígenos purificados HLA.

Se tratan de microperlas de poliestireno con un diámetro de 5.6 µm las cuales tienen un código de color interno que emplea fluoróforos en el rango de rojo e infrarrojo, lo cual se consigue usando diferentes cantidades de colorantes en cada perla, de esta manera se construyen 100 perlas, cada una con una señal característica única identificable en el espectro.

- *Screening (Escrutinio de anticuerpos anti-HLA).*

Esta prueba permite, en una sola determinación, detectar la presencia de anticuerpos contra los antígenos de compatibilidad HLA, tanto clase I como clase II; de igual manera, permite detectar la presencia de los antígenos dirigidos contra antígenos denominados cadena A relacionado a MHC clase I (MICA-A), que han sido ampliamente descritos en la literatura por su participación en caso de rechazo de injertos.

- *Determinación del % PRA (Panel Reactivo de Anticuerpos).*

La información que se obtiene permite conocer el grado de sensibilización del paciente cuyo objetivo es anticipar el tipo de terapia inmunosupresora u otro tipo de terapia que requiera el paciente en la etapa previa al trasplante o en el postoperatorio

Las fuentes más comunes de sensibilización son:

1. Transfusiones
2. Trasplantes previos.
3. Embarazos y/o abortos.

Aproximadamente el 33% de los individuos expuestos a eventos de sensibilización producen anticuerpos anti-HLA, existen otros factores que pueden estimular la producción de anticuerpos entre los que se incluyen: vacunas, ciertos procesos infecciosos, pacientes con enfermedades autoinmunes, la presencia de estos eventos complica la evaluación del receptor y se traduce en respuestas falsas positivas para determinar las pruebas

Esta prueba logra monitorear periódicamente la presencia de anticuerpos anti-HLA en los sueros de los pacientes que se encuentran en espera de un trasplante, asimismo, nos permite conocer si los anticuerpos presentes en el paciente están dirigidos contra antígenos del donador de clase I o clase II (anticuerpos donador específicos), así como realizar una caracterización respecto a la especificidad de dichos anticuerpos.

Esta característica la cual permite establecer uno de los criterios más importantes en cuanto a la compatibilidad receptor-donador y por lo tanto tomar las acciones necesarias para disminuir las posibilidades de un rechazo.

La determinación del % PRA es utilizado como marcador en pacientes con alto grado de aloinmunización, siendo el máximo el 100%; idóneamente se espera un resultado del 0% pero cuando el paciente reacciona al injerto o está expuesto a las fuentes de sensibilización el %PRA empieza su evolución, haciendo obligado el cambio de terapia.

Es importante señalar que el %PRA con un valor al 30% de sensibilización obliga al médico a someter al paciente a un protocolo de desensibilización para realizar una remoción de dichos anticuerpos y así disminuir el %PRA.

Cabe resaltar que la determinación de dicha prueba resulta de mucha utilidad ya que se utiliza como valor predictivo del estado inmunológico del receptor y donde se puede observar la siguiente relación:

un valor alto de %PRA nos indica que el paciente se encuentra sensibilizado y tiene una menor posibilidad de ser trasplantado.

- *Single Antigen (Antígeno único, SA)*

Esta nueva tecnología utiliza dichas microperlas revestidas con antígenos purificados HLA-I y -II, cada microperla se encuentra recubierta con un tipo de antígeno HLA recombinante (loci A, B, Cw, DR, DQ, DP) de una especificidad dada; La alta densidad de antígenos HLA presentes en las microperlas en comparación con la que presentan los linfocitos, hace al antígeno único mucho más específico y sensible, lo que conlleva a la detección de anticuerpos anti-HLA en muy bajas concentraciones, y adicionalmente es capaz de determinar especificidades de anticuerpos con más precisión. Después de la incubación del suero con las microperlas cualquier anticuerpo que se haya unido al antígeno se marca con anti-IgG humana de cabra conjugada con ficoeritrina.

La tecnología Luminex® se basa en el principio de la citometría de flujo donde las microperlas se encuentran suspendidas en un líquido el cual se hace pasar por el haz de un láser. El láser excita el colorante interno de cada microperla y a la ficoeritrina conjugada, resultando en una emisión de fluorescencia, tanto de la microperla como de la ficoeritrina conjugada, la cual es detectada por el citómetro y posteriormente interpretada por un software que determina la concentración del anticuerpo y la especificidad del HLA al que va dirigido. (Fig.6) La cuantificación objetiva de la concentración de los anticuerpos anti-HLA se expresa mediante la intensidad media de fluorescencia (mean fluorescence intensity, MFI) que alcanzan los sueros de los pacientes. En una monitorización post-trasplante, no sólo la presencia de anticuerpos, sino las variaciones de la MFI podrían servir teóricamente de marcador de la evolución del paciente y su injerto.

En varios estudios se ha observado la relación que existe entre los valores obtenidos de MFI's y el valor predictivo que tienen con la supervivencia del injerto, a pesar de que el paciente presente una prueba cruzada pre- trasplante negativa. En dichos estudios un valor de MFI > 1000 indica una menor supervivencia del injerto, pudiendo presentar los distintos tipos de rechazo. <sup>(31, 32, 33, 34, 35, 36)</sup>

Haciendo uso de la tecnología Luminex®, se pueden realizar hasta 100 combinaciones de antígenos en una sola suspensión y un mismo ensayo de forma semiautomática.



Figura 6. a) Principio de las perlas de Luminex b) Procedimiento para la realización de la prueba por el método de Luminex. Tomado de: Fuente especificada no válida.

Dicha prueba, donde la materia prima es el suero del receptor, proporciona información relevante acerca de la presencia de anticuerpos que están dirigidos en contra del sistema HLA del donador (anticuerpos donador específico) y su importancia en el rechazo agudo del injerto renal. Por tal motivo la determinación del SA se puede establecer como biomarcador de rechazo.

Ya que los marcadores biológicos o biomarcadores son cambios medibles, ya sean bioquímicos, fisiológicos, o morfológicos, que se asocian a la exposición de un tóxico.

Los biomarcadores se utilizan para:

- Detectar la presencia de una exposición.
- Determinar las consecuencias biológicas de la exposición.
- Detectar los estados iniciales e intermedios de un proceso patológico
- Identificar a los individuos sensibles de una población.
- Fundamentar la decisión de intervenir, tanto a nivel individual como ambiental.

En el diseño de una rutina de muestreo es necesario considerar lo siguiente:

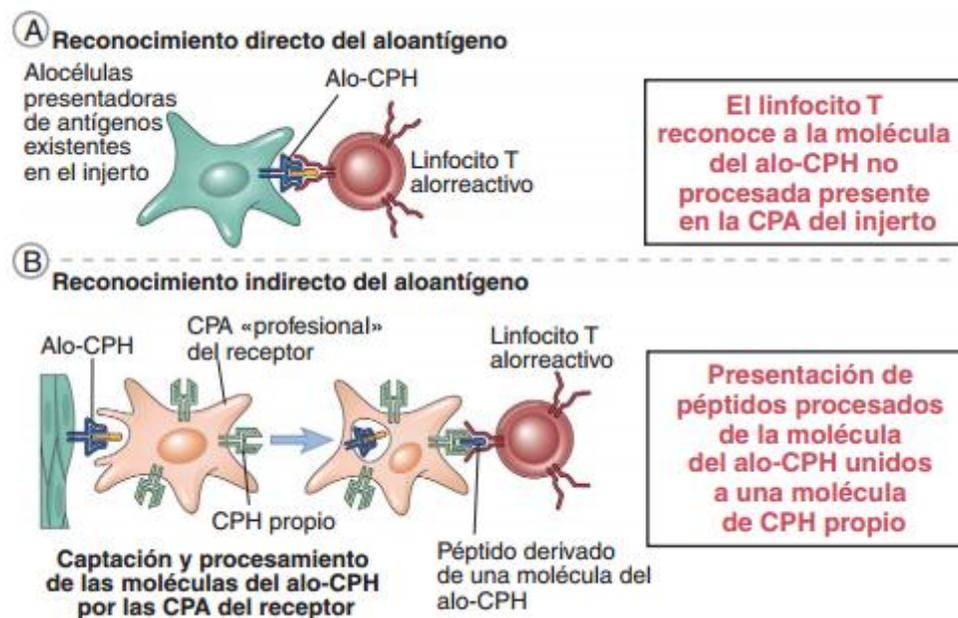
- Especificidad y sensibilidad del biomarcador.
- Dificultad de muestreo.
- Estabilidad de biomarcador.
- Formación del biomarcador.

Los biomarcadores más útiles son los que se pueden obtener menos invasivamente, por eso se prefieren los que se encuentren en sangre.

Una vez que el riñón se ha trasplantado, el sistema inmune del receptor reconoce al injerto como un elemento extraño y en corto tiempo lo rechazará.

Los principales iniciadores del rechazo son unos antígenos de superficie tisular responsables de que el tejido injertado se reconozca como extraño, mejor conocidos como antígenos HLA.

La presentación de las moléculas del MHC a los linfocitos T del receptor del injerto para que estos puedan reconocerlas tiene lugar por dos vías distintas (Fig.7). La primera denominada presentación directa que implica el reconocimiento de una molécula del MHC intacta, ofrecida por CPA del donante, existentes en el injerto, y se debe a la similitud entre las moléculas MHC propias y las extrañas. Por lo que la presentación directa es exclusiva de moléculas MHC extrañas. La segunda vía, la presentación indirecta, supone un procesamiento de las moléculas del MHC del donante por parte de las CPA del receptor y la presentación de los péptidos derivados de las moléculas MHC extrañas a las MHC propias. En este caso, las moléculas del MHC extraño recibe el mismo tratamiento que cualquier antígeno extraño y el mecanismo de presentación es el mismo que al de cualquier antígeno microbiano.



**Fig. 7** Reconocimiento directo e indirecto de aloantígenos. (Tomada de: Inmunología celular y molecular Abbas.)

Los linfocitos T alorreactivos del receptor pueden activarse por las dos vías para después migrar hacia el injerto y provocar su rechazo. Los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> alorreactivos se diferencian en células efectoras productoras de citocinas que lesionan el injerto mediante reacciones parecidas a las de hipersensibilidad retardada. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> alorreactivos activados por la vía directa se diferencian en linfocitos T citotóxicos, cuya función consiste en

eliminar las células nucleadas del injerto que expresan alomoléculas del MHC de clase I. Los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> generados a través de la vía indirecta se limitan al MHC propio.

La síntesis de anticuerpos frente a las moléculas del MHC dependiente de los linfocitos T debe suponer el alorreconocimiento indirecto. En este caso los linfocitos B reconocen moléculas del MHC extraño, interiorizan y procesan estas proteínas y presentan los péptidos derivados de ellas a los linfocitos T cooperadores que fueron activados previamente por los mismos péptidos presentados por las células dendríticas. Por lo tanto, las células dendríticas y los linfocitos B procesan y presentan la proteína del MHC alógeno a los linfocitos T del huésped.

El rechazo inmunológico es una causa frecuente de disfunción precoz y tardía del trasplante. Existe una enorme variación de la cronología, la intensidad de los episodios de rechazo y la respuesta de estos al tratamiento.

Hasta principios de 1990, el rechazo del injerto renal era clasificado clásicamente en los siguientes cuatro tipos: hiperagudo, agudo, agudo acelerado y crónico.

Existen factores determinantes de los diversos episodios de rechazo de los cuales depende la respuesta y el tipo de tratamiento a seguir, dentro de estos factores se encuentran el grado de sensibilización al HLA del paciente y la incompatibilidad con su donador, trasplantes previos, antecedentes de pérdida del injerto especialmente por rechazo agudo, incumplimiento del tratamiento inmunosupresor, algunas infecciones por virus, etc.

#### - EL RECHAZO HIPERAGUDO

Se define como el ataque inmunológico más importante y destructivo contra el injerto que ocurre de manera inmediata (de minutos a horas), debido a la presencia de anticuerpos IgG preformados (antecedentes de transfusión sanguínea, embarazos, trasplantes previos) fijadores de complementos circulantes, con reactividad específica contra un antígeno incompatible del donante, que se acoplan y destruyen el endotelio vascular generando una oclusión trombótica de la vasculatura del injerto. Dichos anticuerpos pueden ser contra antígenos de los grupos sanguíneos o anticuerpos anti-HLA del donante.

Con el desarrollo de las pruebas cruzadas CDC, el rechazo hiperagudo se ha convertido en una complicación sumamente infrecuente.

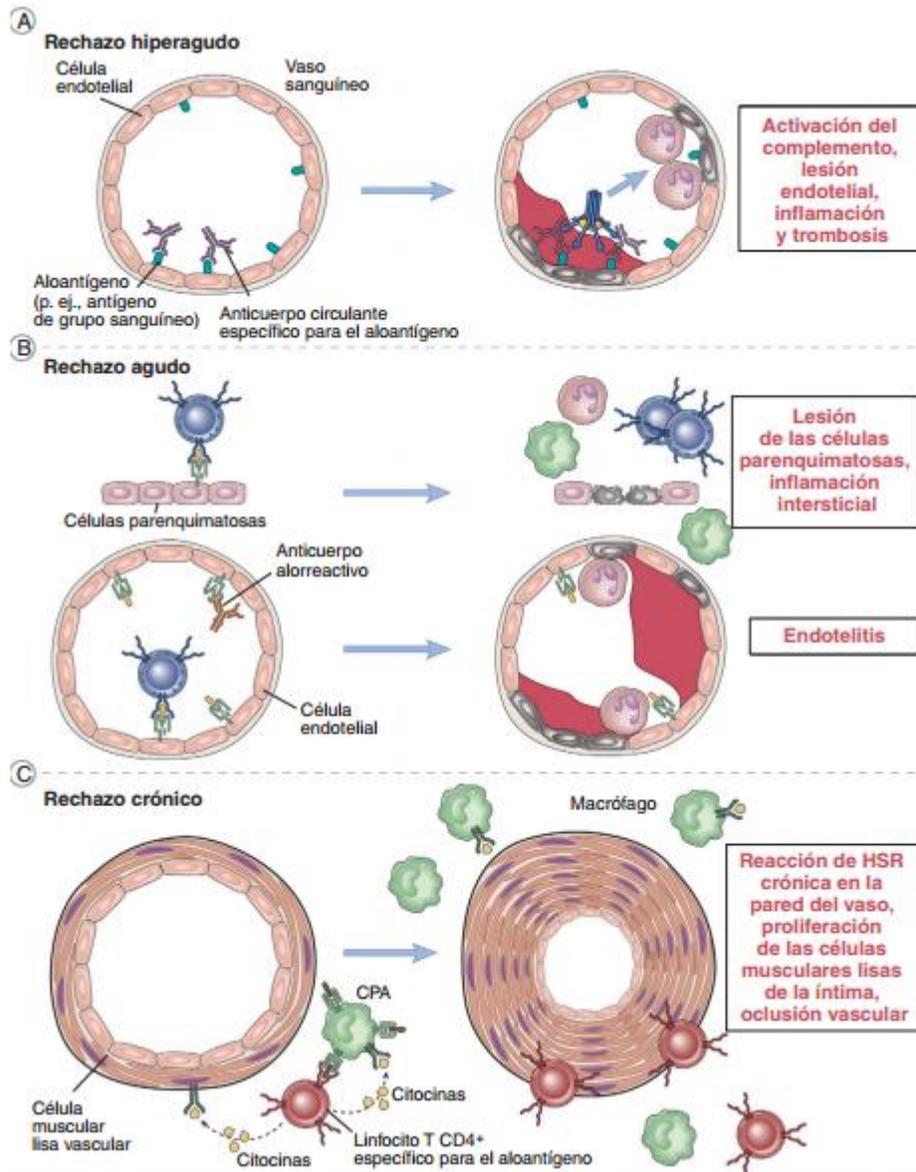
#### - EL RECHAZO AGUDO. <sup>(37, 40, 41, 42)</sup>

Es aquel que ocurre después de 5-7 días y se clasifica en mediado por linfocitos T (rechazo celular agudo) o mediado por anticuerpos (rechazo humoral agudo). El infiltrado tubulointersticial de linfocitos T, macrófagos y, en menor medida, neutrófilos que invade el epitelio tubular es un rasgo distintivo del rechazo agudo mediado por linfocitos T. El rechazo humoral acompaña generalmente al rechazo celular y provoca los mismos signos clínicos y el diagnóstico de ambos resulta evidente en la biopsia del aloinjerto renal.

Los linfocitos T activados producen la lisis directa de las células del injerto o secretan citocinas que atraen y activan a células inflamatorias que lesionan el injerto.

- EL RECHAZO CRÓNICO

Se define como la disfunción lenta y progresiva del injerto la cual comienza tres meses después del trasplante. La fisiopatología del rechazo crónico puede ser de origen humoral o celular. Se presenta una oclusión arterial lenta como consecuencia de la proliferación de las células musculares lisas de la íntima, y finalmente se produce la pérdida del órgano por lesión isquémica.



**Fig. 8** Mecanismos inmunitarios del rechazo de injertos. (Tomada de: Inmunología celular y molecular Abbas.)

CLASIFICACIÓN BANFF. (43, 44, 45)

Debido a la dificultad que presenta el diferenciar los distintos tipos de rechazo exclusivamente a partir de indicadores clínicos, se requiere de una biopsia para diagnosticar y tratar correctamente al paciente, es por esto que surgió la necesidad de normalizar la interpretación de las mismas. La clasificación de Banff es un esquema internacional recientemente desarrollado para cubrir esta necesidad. La clasificación, que se originó en una reunión celebrada en Banff, Canadá del 2 al 4 de agosto de 1991, fue publicada en 1993, y ahora es ampliamente utilizada.

Se han llevado a cabo reuniones posteriores con el propósito de refinar dicha clasificación. La Clasificación de Banff más actualizada es la revisada el año 2013 la cual clasifica los rechazos de la siguiente manera:

**CUADRO 8.** Categorías diagnósticas de Banff para las biopsias del injerto renal (2007).

Tomado de: <http://www.kidneypathology.com/Trasplante.html>

<b>1</b>	<b>Normal.</b>
<b>2</b>	<b>Cambios mediados por anticuerpos</b> (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6) - Debe documentarse presencia de anticuerpos contra el donante y C4d o patología del injerto.  - Depósito de C4d sin evidencia de rechazo activo C4d+, presencia de anticuerpos antidonante circulantes, sin signos de rechazo agudo o crónico mediado por células T o por anticuerpos. Casos con presencia simultánea de cambios "borderline" o necrosis tubular aguda son considerados como indeterminados.  - Rechazo agudo mediado por anticuerpos Sospechoso para rechazo mediado por anticuerpos si C4d+ (en presencia de anticuerpos) o si no se demuestran aloanticuerpos (y C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tisular. C4d+, presencia de anticuerpos donador específico circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular aguda, tal como (tipo/grado): - I. Lesiones similares a necrosis tubular aguda, inflamación mínima - II. Inflamación capilar o glomerular y/o trombosis, c4d+ - III. Lesiones arteriales (necrosis fibrinoide o inflamación transmural)  - Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos Sospechoso para rechazo mediado por anticuerpos si C4d+ (en presencia de anticuerpos) o si no se demuestran aloanticuerpos (y C4d+) en presencia de evidencia morfológica de daño tisular. C4d+, presencia de anticuerpos donador específico circulantes, evidencia morfológica de lesión tisular crónica tales como doble contornos en paredes de capilares glomerulares y/o multilaminación de las membranas basales de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento intimal fibroso en arterias.

3	<p><b>Cambios limítrofes</b> ("borderline"): "sospechosos" de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay arteritis intimal pero hay focos de tubulitis con mínima inflamación intersticial, o hay inflamación intersticial con tubulitis leve.</li> </ul>
4	<p><b>Rechazo mediado por células T</b> ( puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechazo agudo mediado por células T (hasta hace poco llamado: Rechazo celular agudo/activo)</li> </ul> <p>Tipo/grado)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IA. Inflamación intersticial &gt;25% y focos de tubulitis moderada</li> <li>- IB. Inflamación intersticial &gt;25% y focos de tubulitis severa</li> <li>- IIA. Arteritis (endarteritis) intimal leve a moderada</li> <li>- IIB. Arteritis (endarteritis) intimal severa, obstruyendo más del 25% de su luz</li> <li>- III. Arteritis transmural o necrosis fibrinoide de la pared arterial acompañada de inflamación linfocítica</li> </ul> <p>Rechazo crónico activo mediado por células T Arteriopatía crónica del injerto (fibrosis intimal arterial con infiltración de células mononucleares en la fibrosis, formación de neoíntima)</p>
5	<p><b>Fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin evidencia de etiología específica</b> (hasta hace poco llamada: Nefropatía crónica esclerosante del injerto)</p> <p>Puede incluir esclerosis vascular o glomerular inespecíficas, pero la severidad se gradúa de acuerdo con las lesiones crónicas tubulointersticiales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I (leve): Fibrosis intersticial y atrofia tubular leves (6-25% de fibrosis intersticial en el área cortical).</li> <li>- II (moderado): Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderadas (26-50%).</li> <li>- III (severo): Fibrosis intersticial y atrofia tubular severos (&gt;50%).</li> </ul>
6	<p><b>Otros</b></p> <p>Cambios que no se consideran debidos a rechazo. Pueden incluir lesiones aisladas y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades linfoproliferativas</li> <li>- Cambios inespecíficos: Inflamación intersticial sin tubulitis, cambios vasculares reactivos, venulitis)</li> <li>- Necrosis tubular aguda</li> <li>- Nefritis intersticial aguda</li> <li>- Toxicidad por medicamentos</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Enfermedad glomerular recurrente o de novo</li> <li>- Obstrucción/reflujo</li> <li>- Lesiones por preservación/reperfusión</li> <li>- Otras</li> </ul>

En la última revisión que se llevó a cabo el año 2013, se estableció que para el diagnóstico del rechazo agudo o crónico mediado por anticuerpos, se requiere de la presencia de las tres características, evidencia morfológica de lesión tisular aguda, evidencia de la interacción entre anticuerpos y el endotelio vascular, y la evidencia serológica de la presencia de anticuerpos contra el donante.

#### TERAPIA DE INMUNOSUPRESIÓN. <sup>(24)</sup>

Anteriormente la terapia de inmunosupresión antes y después de un TR era raramente utilizada, o se podría decir que era casi nulo el uso de esta.

Dichas terapias se utilizaron hasta el 2005, a partir de dicho año se empezó a utilizar IL-2 la cual desempeña un papel fundamental en la proliferación de las células T que al unirse a un receptor específico que se expresa en la superficie celular. Además, la IL-2 modula las funciones inmunológicas de las células T y B y NK (Natural Killer), con lo que se puede concluir que desempeña un papel fundamental en la fisiología del sistema inmune. Dicha terapia se aplicó a pacientes con alto riesgo inmunológico (pacientes con candidatos a un segundo trasplante, o que tengan un PRA > 40%).

La mayoría de los fármacos inmunosupresores interfieren con los linfocitos T (células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria).

La terapia de inmunosupresión establecida antes de 1997 constaba de ciclosporina y prednisona, después de 1997 se observó un cambio en donde se empezó a utilizar: Tracolimus/Micofenolato de Mofetilo (MFM) con prednisona durante los primeros 4 meses.

Actualmente los fármacos de inmunosupresión se dividen entre aquellos que se utilizan en el período transoperatorio (fármacos de inducción) y aquellos que se utilizan de forma crónica para mantener la inmunosupresión a largo plazo (fármacos de mantenimiento).

#### - FÁRMACOS DE MANTENIMIENTO.

Como premisa general, a mayor histocompatibilidad se requiere menor cantidad de inmunosupresión, esto aplica particularmente para receptores de TR que comparten 2 haplotipos con su donador los cuales no recibirán fármacos inmunomoduladores de inducción.

Los fármacos que integran los esquemas de mantenimiento corresponden a cuatro grupos de inmunosupresores que bloquean distintos sitios de la respuesta inmune.

1. Inhibidores de calcineuria: Se utiliza Ciclosporina o Tracolimus.
2. Antiproliferativos: (MMF), Micofenolato Sódico (MFS) o Azatioprina (AZA)
3. Inhibidores del blanco de rapamicina: Sirolimus, Everolimus.
4. Esteroides: Prednisona.

Las posibles combinaciones de estos fármacos en esquemas se muestran a continuación.

- a) **Tracolimus, MMF/MFS, Prednisona.**
- b) Tracolimus, AZA, Prednisona.
- c) Ciclosporina, AZA, Prednisona.
- d) Ciclosporina, MMF/ MFS, Prednisona.
- e) Ciclosporina, Sirolimus/ Everolimus, Prednisona.
- f) Tracolimus, Sirolimus/ Everolimus, Prednisona.
- g) Sirolimus, MMF/MFS, Prednisona.

El mejor esquema de prevención de rechazo agudo y el más usado en las instituciones es: **Tracolimus, MMF/MFS, Prednisona.**

A continuación se presenta una breve revisión de cada uno de los fármacos que más comúnmente se utilizan en los Institutos.

- **Inhibidores de Calcineurina.**

El mecanismo de acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la producción de linfoquinas, incluida IL-2, cuyo papel es fundamental en la diferenciación y proliferación de los linfocitos T citotóxicos.

Estos fármacos bloquean la transcripción del gen que codifica la IL-2. La diferencia entre la Ciclosporina y Tracolimus es la potencia inmunosupresora, mayor en el caso del segundo entre 10 y 100 veces superior (invitro).

La biodisponibilidad oral es baja y variable ya que son fármacos muy lipofílicos y se metabolizan por el Citocromo 450.

**CICLOSPORINA.**

Es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, originalmente obtenido de un hongo denominado *Tolypocladium inflatum*.

- Presentación: cápsulas de microemulsión de 25, 50 y 100 mg ( en presentación de solución 1 mL= 100 mg).
- Inicio: a las 24 horas del trasplante, si:  
La diuresis es satisfactoria.  
Existe disminución de las cifras de CrS en un 50%.
- Dosis: 6 mg/Kg/día dividida en dos dosis, disuelta en jugo de naranja, manzana o leche.

La dosis de ciclosporina se ajustará dependiendo de los niveles de ciclosporina. Estos deben medirse cuando el paciente ha tomado durante 48 horas la misma dosis.

Los niveles adecuados de ciclosporina son de 100-250 ng/mL, durante el primer trimestre es conveniente mantener niveles séricos cercanos a los 200 ng/mL. Después del primer trimestre y en adelante, alrededor de 150 ng/mL.

TRACOLIMUS.

Este fármaco corresponde a un macrólido que se obtiene de la fermentación del hongo *Streptomyces tsukubaensis*.

La FDA (Food Drug Administration) aprueba la utilización en pacientes con trasplantes renales y hepáticos.

- Presentación: Tabletas de 1 mg y 5 mg.
- Inicio: a las 24 horas del trasplante si:  
La diuresis es satisfactoria  
Existe una disminución de las cifras de CrS en un 50% de la del pre-trasplante.
- Dosis: 0.075 mg/Kg cada 12 horas. De acuerdo a la evolución se incrementará la administración a razón de 0.01 mg/Kg cada 12 horas; la toma del medicamento deberá ser con estómago vacío o al menor una hora antes de tomar alimentos.

Los niveles de recomendados de tracolimus son:

- Los primeros 30 días post-trasplante: 10-15 ng/mL
- Del segundo al sexto mes: 5-15 ng/mL
- Del séptimo mes en adelante: 5-10 ng/mL.

Es importante mencionar que el principal efecto colateral de los inhibidores de calcineurina es la nefrotoxicidad. De esta forma, los pacientes que muestran disfunción renal en los cuales se ha descartado otras causas condicionantes de disfunción mediante biopsia del injerto, podrán recibir dosis más bajas del medicamento.

En virtud de la mayor potencia inmunosupresora del tracolimus, este inhibidor de calcineurina se utiliza como primera opción en todos los receptores, pero particularmente en aquellos de donador cadavérico, segundos trasplantes, o que no compartan haplotipos.

- [Antiproliferativos. \(Fármacos que interfieren con la división celular\)](#)

AZATIOPRINA. (AZA)

Este profármaco es un análogo de purina sintética derivado del 6-mercaptopurina (6-MP), es utilizada como agente ahorrador de corticoides y también como monoterapia, su uso es variado pero principalmente es para prevenir el rechazo renal en pacientes trasplantados.

El mecanismo de acción más aceptado es la interrupción de la síntesis de ácidos nucleicos (DNA y RNA) y ciertas coenzimas, ya que AZA es considerada un antagonista de las purinas endógenas, siendo

clásicamente descrito como un fármaco que interfiere de manera específica en el ciclo celular en la fase S.

Específicamente, está bien demostrado que AZA altera la función de los linfocitos T, como algunos componentes esenciales de su activación (IL-2), siendo más selectiva para los linfocitos T que para los B, determinando la apoptosis de los linfocitos T.

- Presentación: Tabletas 50 mg.
- Inicio: Un día antes del trasplante con una dosis de 2 mg/Kg/día. Debe administrarse a las 20 horas revisando previamente la cifra de leucocitos.
- Dosis de mantenimiento: Cuando el mantenimiento incluye Ciclosporina deberá ser de 1.5 a 2 mg/kg/día. Por otro lado si el tratamiento incluye Tacrolimus deberá ser: 1 mg/Kg/día.

MICOFENOLATO DE MOFETILO (MFF).

El MFM es un profármaco producido por varias especies de hongos del género *Penicillium*.

Dicho fármaco tiene diversos efectos celulares:

- **Disminución de la síntesis de citoquinas:** *Chang y Cols*; demostraron que a las 48 hrs post-estimulación MFF es capaz de inhibir la producción de IL-2, 3, 4, 5, 6, 10, INF-  $\gamma$  y TNF-  $\alpha$ .
- **Depleción de monocitos y macrófagos:** Si bien el principal efecto de MFF es a nivel de linfocitos, también se evidencia una significativa depleción de los niveles de GTP en monocitos, lo que acelera la diferenciación de los pro-monocitos y aumenta la expresión del IL-1
- **Alteración en la formación de anticuerpos:** In vivo se ha demostrado que este fármaco inhibe eficazmente la respuesta humoral primaria, sin afectar la secundaria.
- **Actividad antimicrobiana:** MFM no sólo es capaz de inhibir la IMPDH de eucariontes, sino también de procariontes; de ahí su capacidad de inhibir débilmente la replicación bacteriana, teniendo una mayor actividad contra hongos y protozoos
- Presentación: Tabletas de 500 mg.
- Inicio: Un día antes del trasplante administrar 1 gramo a las 20 horas, revisando cuenta de leucocitos.

La dosis establecida de MFF en estudios multicéntricos es de 1 gramo cada 12 horas cuando se combina con Ciclosporina, cuando se prescribe MFF con un tratamiento que incluye Tacrolimus la dosis los primeros 14 días será de 1g/12 horas. A ese momento la dosis deberá reducirse a 1g/24 horas o 500 mg/12 horas.

Efectos adversos: Uno de los más frecuentes, y muchas veces limitantes, son las alteraciones gastrointestinales (diarrea y dispepsia). Otros efectos secundarios son: mielosupresión (principalmente neutropenia, anemia leve), aumento de las infecciones virales y por *Candida albicans*.

- Inhibidores del blanco de rapamicina.

SIROLIMUS Y EVEROLIMUS.

Son macrólidos de estructura similar a Tracolimus, sin embargo con mecanismo de acción diferente.

Estos fármacos no interaccionan con la calcineurina si no con una proteína nuclear mTOR (*mammalian target of rapamycin*), encargada de la regulación del ciclo celular.

Interfieren en las fases tardías de la estimulación linfocitaria, bloqueando la proliferación de linfocitos T y la síntesis de anticuerpos.

Los principales efectos adversos de los mTOR son: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, leucopenia, anemia, trombocitopenia y proteinuria.

La administración de novo se ha asociado también con mucositis, retardo en la cicatrización, formación de linfocitos, neumonitis y prolongar el período recuperación de función retardada del injerto. Para evitarlos, se han propuesto inducción con timoglobulina e inicio del mTOR después de la semana postrasplante.

- Esteroides.

PREDNISONA.

Su actividad inmunosupresora es el resultado de la alteración de la función de los macrófagos y linfocitos sobre:

- La capacidad quimiotáctica.
- El procesamiento y la presentación del antígeno.
- La síntesis y liberación de IL-1 y otras citoquinas que activan a los linfocitos.
- Capacidad del linfocito T<sub>H</sub> activado para IL-2
- Tienen poco efecto sobre la producción de anticuerpos.

La tendencia actual es la reducción de a dosis hasta llegar incluso a la suspensión, lo cual es posible gracias a la asociación de otros fármacos inmunosupresores. Los más usados son prednisona o prednisolona.

En el rechazo agudo se utiliza metilprednisona por vía intravenosa y en elevadas dosis.

- FÁRMACOS DE INDUCCIÓN.

Fármacos anti-receptor de IL-2.

BASILIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, producido por tecnología de ADN-recombinante, que actúa como inmunosupresor que al fijarse específicamente a la cadena alfa del receptor para la IL-2 (también conocido como antígeno CD25).

El basiliximab está dirigido específicamente contra el receptor a IL-2, que se expresa en la superficie de los linfocitos T activados. Esta unión inhibe la activación de los linfocitos mediada por la interleucina, un mecanismo crítico en la respuesta inmune que tiene lugar en el rechazo de los trasplantes. Al ser inyectado, el basiliximab impide la respuesta del sistema inmunológico a los estímulos antigénicos.

Se evitará su uso en los receptores que comparten 2 haplotipos con su donador o los que se encuentran en algún protocolo específico que no incluye su empleo.

TIMOGLOBULINA.

Es una solución inyectable de inmunoglobulinas de conejo antitimocitos humanos purificados que presentan actividad linfocitaria, obtenida luego de hiperinmunización de conejos con timocitos humanos.

La inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos es un inmunosupresor selectivo (actúa sobre los linfocitos T).

El mecanismo de acción es el siguiente:

La depleción linfocitaria constituye el mecanismo principal de la inmunosupresión inducida por la inmunoglobulina.

Dicho fármaco reconoce a la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de linfocitos T durante el rechazo del injerto, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, HLA DR y HLA clase I.

Los linfocitos T son eliminados de la circulación mediante la lisis dependiente de complemento, y más aún, por el mecanismo de opsonización a través del sistema de células monocito-fagocitarias.

- Dosis: en inducción se utilizarán 3 dosis de 1.5mg/Kg/dosis.  
La primera dosis debe administrarse antes de la reperusión del injerto renal. Las dosis subsiguientes deben administrarse cada 24 h los días 1 y 2.

Con la timoglobulina se produce una linfopenia prolongada en la subpoblación de linfocitos CD4, que comienza desde el primer día de su aplicación y puede persistir suprimida por años.

## JUSTIFICACIÓN.

En nuestro país ciertas enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial han aumentado su incidencia en los últimos años, una de las complicaciones más frecuentes de ambas enfermedades es la ERC la cual, cuando alcanza un estado terminal (ERCT) y no es tratada de manera efectiva conduce a la muerte en poco tiempo.

En el año 2012 la ERCT fue la onceava causa de muerte a nivel nacional, dando lugar a 11 mil fallecimientos, si las condiciones actuales persisten, se espera que para el año 2025 haya cerca de 212 mil casos y se registren alrededor de 160 mil muertes relacionadas a dicha enfermedad.

La terapia de sustitución renal incluye la diálisis peritoneal, la hemodiálisis y el trasplante renal, en México históricamente se ha usado la diálisis peritoneal aunque actualmente se le ha dado un impulso a la hemodiálisis, a pesar de que el trasplante renal resulta la mejor opción de tratamiento para la ERC.

Los costos que implica una sesión de hemodiálisis en México varía entre las unidades del sector público oscilando entre los \$746.03 MN y los \$1,164.04 MN, mientras que en instituciones privadas los precios van desde los \$1,007.03 MN a los \$1,077.57MN. Se estima que cada paciente le cuesta a una institución de salud pública alrededor de 180 mil pesos anuales.

Con el propósito de reducir los costos del tratamiento, el IMSS ha impulsado un programa de trasplantes el cual representará un ahorro de 600 millones de pesos, a demás de ofrecer una mayor calidad de vida, dándole la oportunidad al paciente de reincorporarse a la vida laboral.

Con base en distintos estudios, no basta contar con una prueba cruzada linfocitaria negativa para descartar un rechazo, sino que además es necesario verificar la ausencia de anticuerpos anti-HLA donador específico pues se han presentado casos en los que la presencia de estos anticuerpos ha causado la pérdida del injerto.

Es por eso que surge la necesidad de establecer a la prueba del antígeno único (single antigen) como biomarcador de rechazo agudo al trasplante renal.

## OBJETIVOS.

### - GENERAL.

Establecer a la prueba del antígeno único como un biomarcador de rechazo del órgano sólido (riñón).

### - PARTICULARES.

Recopilar y analizar datos de una población de pacientes en protocolo de trasplante renal para establecer un valor mínimo de Intensidad Media de fluorescencia como biomarcador de rechazo del órgano sólido, obtenido a partir de la prueba del antígeno único.

Relacionar el valor de Intensidad Media de fluorescencia de los anticuerpos donador específico (clase I y clase II) con el rechazo humoral, empleando los resultados de la biopsia.

Asociar la presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico con eventos de aloinmunización (trasplante previo, transfusiones sanguíneas, y embarazos).

Evaluar la relación que existe entre los resultados obtenidos en la prueba cruzada linfocitaria pre-trasplante y la prueba del antígeno único.

#### HIPÓTESIS DEL TRABAJO.

Los pacientes que cuenten con anticuerpos anti-HLA donador específico con una Intensidad Media de fluorescencia (MFI) mayor a 1000, detectados por la prueba del antígeno único, tendrán una mayor susceptibilidad de presentar un rechazo mediado por anticuerpos.

#### MATERIALES Y MÉTODOS.

- Material

Para este estudio se utilizaron 550 expedientes de pacientes, de los cuales se seleccionaron todos aquellos que presentaron anticuerpos anti HLA donador específico, determinado a partir de la prueba del antígeno único, y cuya prueba cruzada pre-trasplante reportara un resultado negativo; resultando 87 pacientes los seleccionados.

- Lugar de desarrollo de estudio.

Banco Central de Sangre, Laboratorio de HLA. CMN SXXI, IMSS.

- Descripción general del estudio.

La presente investigación se enfoca en un estudio retrospectivo en la que se recopilaron y analizaron datos de pacientes que presentaron rechazo al trasplante renal, con el fin de establecer la implicación de anticuerpos anti-HLA donador específico en la pérdida del injerto, detectados por la prueba del antígeno único, abarcando un periodo desde Enero 2007 hasta Junio del 2014.

- Variables a estudiar.

**CUADRO 9.** Variables Dependientes para la determinación del biomarcador de rechazo agudo del injerto

VARIABLES DEPENDIENTES

NOMBRE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEF. CONCEPTUAL	DEF. OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Anticuerpo Donador Específico	Cuantitativa	Razón	Anticuerpos preformados contra el HLA del posible donador.	Anticuerpo analizado por medio de la prueba del antígeno único ( <i>Single Antigen</i> ) a través de tecnología Luminex.	Intensidad de Fluorescencia Media (MFI)
Tipo de Anticuerpo Donador Específico	Cualitativa	Nominal	Clase del HLA a la que va dirigido el anticuerpo (Clase I/Clase II)	Anticuerpo analizado por medio de la prueba del antígeno único ( <i>Single Antigen</i> ) a través de tecnología Luminex.	
Rechazo Humoral	Cualitativa	Ordinal	Rechazo humoral, es aquel que es mediado por anticuerpos y la reacción ocurre en un promedio de 6 meses después del trasplante.	Característica evaluada por medio de una biopsia del tejido sólido.	

**CUADRO 10.** Variables Independientes para la determinación del biomarcador de rechazo agudo del injerto.

VARIABLES INDEPENDIENTES

NOMBRE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	DEF. CONCEPTUAL	DEF. OPERACIONAL
Edad	Cualitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Información obtenida de expediente.
Sexo	Cualitativa	Nominal	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Información obtenida de expediente.
Grupo sanguíneo	Cualitativa	Nominal	Forma de agrupar ciertas características de la sangre en base a la presencia o ausencia de determinados antígenos en la superficie de los glóbulos rojos. (sistema ABO y Rh)	Información obtenida de expediente.
Eventos de aloinmunización	Cualitativa	Nominal	Eventos de sensibilización causantes de la aparición de anticuerpos anti-HLA específicos contra alguno de los antígenos del donante. (transfusiones sanguíneas, múltiples embarazos, trasplantes previos)	Información obtenida de expediente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En este trabajo, al observar las variables involucradas, se decidió emplear un Análisis de Varianza (ANOVA) de 3 x 3 variables, con dicho análisis se observó una mayor influencia por parte de ciertos parámetros, por lo que posteriormente se optó por realizar un ANOVA de 2 x 2 variables para cada uno de estos.

RESULTADOS.

Se empleó un número de 550 expedientes de pacientes que llevaron a término su protocolo de trasplante renal en la UMAE HE CMN SXXI, de los cuales se seleccionaron aquellos que presentaron anticuerpos donador específico, determinados por la prueba del antígeno único, y cuya prueba cruzada se encontraba negativa; 87 pacientes cumplieron con las características antes mencionadas y dentro de estos, 44 presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos.

En el gráfico 5 se reportan las edades encontradas en los expedientes de los pacientes estudiados pertenecientes a la UMAE HE CMN SXXI.

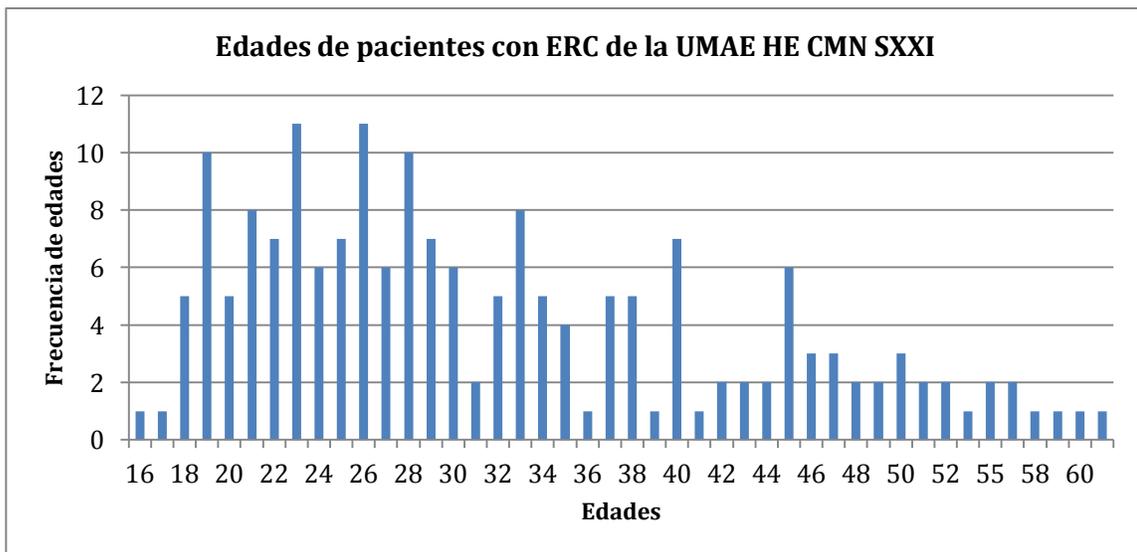


GRÁFICO 5. Edades de los pacientes en protocolo de trasplante renal de la UMAE HE CMN SXXI

En el gráfico (6), se observan las frecuencias del grupo sanguíneo presentes en la población estudiada, por otra parte, dicha información permitió descartar la posibilidad de que el rechazo renal fuese por incompatibilidad de grupo eritrocitario.

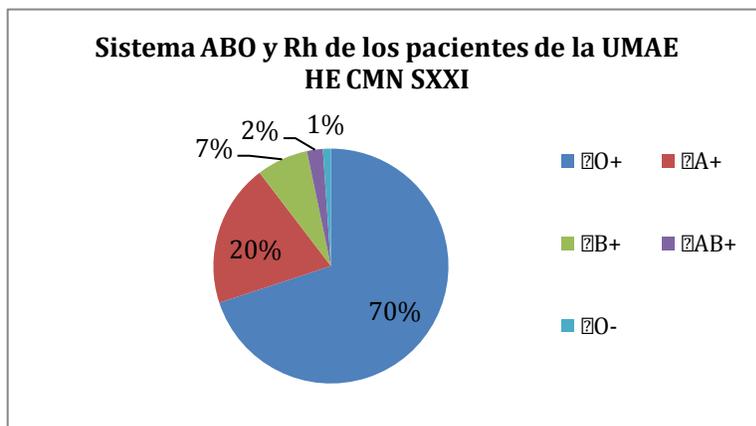


GRÁFICO 6. SISTEMA ABO y Rh de los pacientes de la UMAE HE CMN SXXI

Haciendo referencia al marco teórico, los pacientes con ERC presentan diversos eventos de aloinmunización (E.A.):

1. Trasplantes previos **(TX)**.
2. Transfusiones sanguíneas **(FUT)**.
3. Embarazos .

En este trabajo se evaluaron los tres eventos antes mencionados más un grupo que no presenta dichos eventos.

Los pacientes evaluados fueron divididos según los eventos de aloinmunización reportados en su expediente, posteriormente se seleccionaron aquellos que presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos; dicha clasificación se realizó con ayuda de los resultados de las biopsias del injerto renal.

Los pacientes seleccionados tienen en común la presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I, clase II o ambos, con distintos títulos de fluorescencia (MFI). (Cuadros. 11(a, b, c), 12(a, b, c), 13(a, b, c), 14(a, b, c), 15(a, b, c) ,16 (a, b, c), 17 (a, b, c), y 18(a, b, c)).

Con los datos de fluorescencia se determinó un valor mínimo de MFI para cada tipo de aloinmunización, el cual ayudará al Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional SXXI a determinar que paciente puede ser más susceptible a un rechazo humoral agudo, de acuerdo al resultado obtenido en la prueba del antígeno único y los eventos de aloinmunización, que presente el paciente en protocolo de trasplante renal.

**CUADRO. 11 PRIMER EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (E.A.) (TRASPLANTE PREVIO: TX): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.**

Cuadro. 11a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I			
H	55	O+	TX	9,854.62	7,951.00	3,046.33	2,524.01
H	50	A+	TX	6,165.18			
H	22	O+	TX	6,160.00			

Cuadro. 11b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II			
M	26	O+	TX	2,199.00	8,063.00	11,428.00	8,700.00
M	26	O+	TX	13,211.37	6,561.81		
H	29	O+	TX	5,158.00			
H	44	A+	TX	11,510.07			

Cuadro. 11c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA Clase I			MFI de Anticuerpos anti-HLA Clase II	
H	27	O+	TX	9,908.07	6,826.02	2,752.98	13,555.97	
H	22	O+	TX	5,415.89	831.82		4,860.22	3,253.79

H	34	O+	TX	549.00			935.00	346.00
M	38	A+	TX	4,350.70			3,139.93	
H	25	A+	TX	301.59			11,116.00	
M	23	B+	TX	13 267.48			17 744.84	
M	19	B+	TX	1,643.88			9,135.97	
H	21	O+	TX	2,370.58			7,442.39	
M	22	O+	TX	2,166.10			3,942.33	
M	23	O+	TX	542.84			14,119.13	

**CUADRO. 12 PRIMER EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (TRASPLANTE PREVIO: TX): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO SIN RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.**

Cuadro. 12a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I
M	22	A+	TX	631.30
H	43	A+	TX	917.00
M	40	A+	TX	735.76
M	42	O+	TX	329.61
M	23	A+	TX	604.00

Cuadro. 12b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II
M	33	O+	TX	1,215.67
M	28	O+	TX	961.27
H	50	O+	TX	510.00
M	52	A+	TX	3,111.55

Cuadro. 12c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	EA	MFI de Anticuerpos anti-HLA Clase I	MFI de Anticuerpos anti-HLA Clase II
M	37	O+	TX	119.65	14,179.00

En los cuadros 11 y 12, se observa los datos de pacientes que han recibido un trasplante renal previo (con y sin rechazo humoral agudo mediado por anticuerpos anti-HLA donador específico). En las tablas (11 y 12 a) se observan los datos que indican la presencia de anticuerpos anti-HLA de clase I, en la tabla (11 y 12 b) se observa a los pacientes que presentan solo anticuerpos anti-HLA de clase II (11 y 12 b), y en las tablas (11 y 12 c) los que presentan ambas clase de anticuerpos (11 y 12 c). Con estos datos se puede observar la diferencia de los valores de MFI entre los pacientes que presentaron un rechazo de los que no, pudiendo observar que los pacientes que no han presentado rechazo humoral el valor de MFI es menor al de los pacientes que ya presentaron un rechazo humoral agudo, este valor de MFI indica la relación de saturación del anticuerpo y el antígeno HLA presente

en la perla. Por último se observa que en los pacientes que presentan ambas clases de anticuerpos, los valores de MFI disminuyen, esto debido a que la respuesta inmune se potencia teniendo una mayor susceptibilidad de presentar rechazo humoral mediado por dichos anticuerpos.

**CUADRO. 13 SEGUNDO EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: FUT): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.**

Cuadro. 13a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I		
M	21	O+	FUT	2,605.00	3,725.22	1,320.53
M	53	O+	FUT	6,242.68		
M	38	A+	FUT	15,507.00		
M	40	O+	FUT	1,322.11		

Cuadro. 13b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II		
H	42	B+	FUT	6,684.93	5,974.20	1,949.24
H	48	O+	FUT	2,434.48	1,208.73	
H	29	A+	FUT	4,129.00	1,513.00	
M	24	O+	FUT	2,584.55		
H	33	O+	FUT	1,815.36		
H	19	O+	FUT	3,554.72		
H	23	O+	FUT	1,246.46		
H	31	A+	FUT	3,383.61		
M	45	O+	FUT	4,532.00		
M	38	O+	FUT	9,255.68		

Cuadro. 13c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	EA	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II		
M	33	O+	FUT	1,060.69	12,691.37	6,444.81	2,869.59
H	25	O+	FUT	3,092.08	5,340.01		

**CUADRO. 14 SEGUNDO EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS: FUT): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO SIN RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.**

Cuadro. 14a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I
H	27	O+	FUT	571.00
M	19	O+	FUT	313.80
M	25	A+	FUT	603.01

H	23	A+	FUT	796.19
H	45	A+	FUT	777.21
M	16	O+	FUT	338.45
M	26	O+	FUT	697.00
H	20	A+	FUT	181.78

Cuadro. 14b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II	
H	21	O+	FUT	1,344.87	784.82
H	21	B+	FUT	835.00	
H	21	O+	FUT	511.01	
H	22	O+	FUT	300.00	
M	19	O+	FUT	745.00	
M	45	O+	FUT	851.02	
H	28	O+	FUT	277.87	
H	23	O+	FUT	559.15	
M	26	O+	FUT	1,326.00	
H	57	O-	FUT	561.27	
H	37	O+	FUT	987.20	
H	25	O+	FUT	1,294.00	

Cuadro. 14c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I		MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II
M	19	O+	FUT	234.01	439.46	180.87
M	25	B+	FUT	477.19	1,494.59	

En los cuadros 13 y 14 se hace presente la comparación de los pacientes que estuvieron en protocolo de trasplante renal y se vieron expuestos a varias transfusiones sanguíneas.

Se observa que los valores de MFI de los pacientes que presentaron dicho evento de aloinmunización y rechazo agudo mediado por anticuerpos anti-HLA donador específico (cuadro 13 a,b,c) presentan valores más elevados que los pacientes que no cuentan con dichos anticuerpos.

De igual manera se observa que los primeros pacientes presentan un mayor número de anticuerpos que los que no han cursado con rechazo agudo.

CUADRO. 15 TERCER EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (EMBARAZOS): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.

Cuadro. 15a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I	
M	52	A+	G:4	2,662.00	2,039.00
M	26	O+	A:1	11,556.66	5,099.45

Cuadro. 15c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I		MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II
M	51	O+	G:3	5,696.00	1,205.00	2,816.00
M	58	O+	G:3 A:1			2,400.43

G: GESTAS, A: ABORTOS.

CUADRO. 16 TERCER EVENTO DE ALOINMUNIZACIÓN (EMBARAZOS): PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO SIN RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.

Cuadro. 16a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I
M	48	O+	G:4 A:1	148.00

Cuadro. 16b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II
M	29	AB+	G:2	241.39

G: GESTAS, A: ABORTOS.

En las pacientes embarazadas no se puede hacer una relación directamente entre la presencia de anticuerpos y el número de embarazos o abortos ya que en dicho estudio no se contó con un número suficiente de pacientes que presentaran este tipo de aloinmunización. Aún así, con estos datos se observa que a MFI's a partir de 2,000 y con característica de ser mujer múltipara aumenta la susceptibilidad para que dicha paciente presente rechazo renal agudo mediado por los anticuerpos en estudio.

CUADRO. 17 SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN: PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO CON RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.

Cuadro. 17a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I	
H	37	A+	-	4,367.45	3,349.93
M	23	O+	-	1,733.97	

Cuadro. 17b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II	
H	40	O+	-	12,140.66	3,919.99
H	18	B+	-	13,874.05	
M	22	O+	-	2,852.00	

Cuadro. 17c Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I y clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. Sanguíneo	E.A	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase I	MFI de Anticuerpos anti-HLA de Clase II
H	33	B+	-	5,829.00	3,520.00
H	32	O+	-	5,438.00	8,765.00

CUADRO. 18 SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN: PACIENTES QUE PRESENTAN UN TRASPLANTE RENAL PREVIO SIN RECHAZO AGUDO MEDIADO POR ANTICUERPOS.

Cuadro. 18a Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase I.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	Anticuerpos Clase I	
H	20	O+	-	419.00	165.00
H	55	O+	-	369.25	
H	25	O+	-	533.74	
M	21	A+	-	481.00	

Cuadro. 18b Presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico de clase II.

GENERO	EDAD	Gpo. sanguíneo	E.A	Anticuerpos Clase II	
H	28	O+	-	1,183.72	1,060.25
H	20	O+	-	271.00	178.00
H	60	O+	-	372.00	793.00
M	23	A+	-	450.53	
H	38	A+	-	250.00	

En estos datos se observa que pacientes que no han sufrido ningún evento de aloinmunización, los que presentaron rechazo renal agudo, presentan las dos clases de anticuerpos y en ocasiones ambos, con MFI mayores a 1,000 llegando a valores de 12,000. En comparación con los pacientes que no presentaron rechazo los valores de MFI con bajos comparados con los datos anteriores y estos pacientes solo presentan anticuerpos anti-HLA de clase I o de clase II.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE VARIANZA.

**CUADRO. 19** VARIABLES A ESTUDIAR.

		N
AC	1	26
	2	38
RECH	0	38
	1	26
GEN	0	26
	1	38
EDAD	1	43
	2	3
	3	18

		N
SANG	1	43
	2	3
	3	18
EA	1	16
	2	34
	3	14

**AC:** Presencia de anticuerpos anti HLA donador específico de: (1)= clase I, (2)= clase II

**RECH:** Rechazo del injerto renal: (0)= Sin rechazo, (1)= Rechazo renal mediado por la presencia de anticuerpos.

**GEN:** Genero (0)= Femenino, (1)= Masculino.

**EDAD:** (1)= Hasta 30 años, (2)= De 30 a 42 años, (3)= de 42 en adelante.

**SANG:** Grupo Sanguíneo: (1)= O+, (2)= A+, (3)= B+.

**EA:** Eventos de Aloinmunización: (1)= Trasplante renal previo, (2)= Transfusiones sanguíneas, (3)= Sin eventos.

**CUADRO. 20** RESULTADO DE ANOVA DE 3X3 VARIABLES.

Fuente	Suma de Cuadrados	df	Cuadrado Medio.	F	Sig.
<b>Modelo corregido.</b>	6,943E8	31	22396393,961	10,377	.000
<b>Intercepto.</b>	5,613E8	1	5,613E8	260,098	.000
<b>AC</b>	22312075,693	1	22312075,693	10,338	<b>0.003</b>
<b>RECH</b>	1,593E8	1	1,593E8	73,815	<b>0.000</b>
<b>GEN</b>	2581989,678	1	2581989,678	1,196	.282
<b>EDAD</b>	.000	0	-	-	-
<b>SANG</b>	.000	0	-	-	-
<b>EA</b>	63509403,330	2	31754701,665	14,714	<b>.000</b>
<b>Error</b>	69061733,532	32	2158179,173		
<b>Total</b>	1,232E9	64			
<b>Total corregido.</b>	7,633E8	63			

**R<sup>2</sup> = 0.910 (R<sup>2</sup> Ajustada = 0,822)**

**CUADRO. 21** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA DE 2x2 VARIABLES. EVALUANDO A PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO

		N
AC	1,00	8
	2,00	8
RECH	.00	9
	1.00	7

**AC:** Presencia de anticuerpos anti HLA donador específico de: (1)= clase I, (2)= clase II

**RECH:** Rechazo del injerto renal: (0)= Sin rechazo, (1)= Rechazo renal mediado por la presencia de anticuerpos.

**CUADRO. 22** RESULTADO DE ANOVA de 2x2 variables. Evaluando a pacientes con Trasplante Renal Previo.

Fuente	Suma de Cuadrados	df	Cuadrado Medio.	F	Sig.
Modelo corregido.	1,945E8	3	64834625,387	29,702	.000
Intercepto.	2,842E8	1	2,842E8	130,207	.000
AC	13519117,428	1	13519117,428	6,193	.029
RECH	1,623E8	1	1,623E8	74,363	0.000
AC*RECH	4371755,144	1	4371755,144	2,003	.182
Error	26193831,668	12	2182819,306		
Total	4,698E8	16			
Total corregido.	2,207E8	15			

**R<sup>2</sup> = 0,881 (R<sup>2</sup> Ajustada = 0,852)**

**CUADRO. 23** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA de 2x2 variables. Evaluando a pacientes con Transfusiones sanguíneas.

		<b>N</b>
<b>AC</b>	1,00	12
	2,00	22
<b>RECH</b>	.00	20
	1.00	14

**AC:** Presencia de anticuerpos anti HLA donador específico de: (1)= clase I, (2)= clase II

**RECH:** Rechazo del injerto renal: (0)= Sin rechazo, (1)= Rechazo renal mediado por la presencia de anticuerpos.

**CUADRO. 24 RESULTADO DE** Anova de 2x2 variables. Evaluando a pacientes con Transfusiones sanguíneas.

<b>Fuente</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>df</b>	<b>Cuadrado Medio.</b>	<b>F</b>	<b>Sig.</b>
<b>Modelo corregido.</b>	1,357E8	3	45245852,552	7,821	.001
<b>Intercepto.</b>	2,298E8	1	2,298E8	39,728	.000
<b>AC</b>	11669153,769	1	11669153,769	2,017	.166
<b>RECH</b>	1,343E8	1	1,343E8	23,216	0.000
<b>AC*RECH</b>	17008509,451	1	17008509,451	2,940	.097
<b>Error</b>	1,736E8	30	5785292,288		
<b>Total</b>	4,764E8	34			
<b>Total corregido.</b>	3,093E8	33			

**R<sup>2</sup>= 0,439 (R<sup>2</sup> Ajustada =0,383)**

**CUADRO. 25** VARIABLES A ESTUDIAR PARA ANOVA de 2x2 variables. Evaluando a pacientes sin eventos de aloinmunización.

		N
AC	1,00	6
	2,00	8
RECH	.00	9
	1.00	5

**AC:** Presencia de anticuerpos anti HLA donador específico de: (1)= clase I, (2)= clase II

**RECH:** Rechazo del injerto renal: (0)= Sin rechazo, (1)= Rechazo renal mediado por la presencia de anticuerpos.

**CUADRO. 26** RESULTADO DE Anova de 2x2 variables. Evaluando a pacientes sin eventos de aloinmunización.

Fuente	Suma de Cuadrados	df	Cuadrado Medio.	F	Sig.
<b>Modelo corregido.</b>	1,363E8	3	45423402,133	7,138	.008
<b>Intercepto.</b>	1,121E8	1	1,121E8	17,615	.002
<b>AC</b>	24120617,865	1	24120617,865	3,790	<b>.080</b>
<b>RECH</b>	79560027,363	1	79560027,363	12,502	<b>.005</b>
<b>AC*RECH</b>	22302331,009	1	22302331,009	3,504	<b>.091</b>
<b>Error</b>	63639260,087	10	6363926,009		
<b>Total</b>	2,857E8	14			
<b>Total corregido.</b>	1,999E8	13			

**R<sup>2</sup> = 0,682 (R<sup>2</sup> Ajustada = 0,586)**

RESULTADOS DE VALORES MÍNIMOS DE MFI.

**CUADRO. 27.** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL PREVIO.

Presencia de:	Valores mínimos de MFI
Anticuerpo donador específico de Clase I	2,524.01
Anticuerpo donador específico de Clase II	2,199.00
Ambas clases	301.59

**CUADRO. 28.** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS.

Presencia de:	Valores mínimos de MFI
Anticuerpo donador específico de Clase I	1,320.53
Anticuerpo donador específico de Clase II	1,208.73
Ambas clases	1,060.69

**CUADRO. 29.** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES CON EMBARAZOS.

Presencia de:	Valores mínimos de MFI
Anticuerpo donador específico de Clase I	2,039.00
Anticuerpo donador específico de Clase II	NO DETERMINADO
Ambas clases	1,205.00

**CUADRO. 30.** VALORES MÍNIMOS DE MFI, PARA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS DONADOR ESPECÍFICOS ANTI-HLA EN PACIENTES SIN EVENTOS DE ALOINMUNIZACIÓN.

Presencia de:	Valores mínimos de MFI
Anticuerpo donador específico de Clase I	1,733.97
Anticuerpo donador específico de Clase II	2,852.00
Ambas clases	3,520.00

## DISCUSIÓN.

En el presente trabajo, para la determinación del antígeno único como biomarcador de rechazo agudo del órgano sólido (riñón), se observan de primera instancia las diferentes edades de los pacientes estudiados (Gráfico 5), pudiéndose diferenciar tres rangos de edad, el primero es de 18 a 30 años, el segundo de 30 a 50 y el último de 50 años en adelante. En dicho gráfico se observa que la mayoría de los pacientes se encuentran dentro de los primeros dos rangos mencionados, y el resto de la población sobrepasando la edad de 50 años, en todos los estudios en los que hacen referencia a la prevalencia de la ERC, mencionan que dicha enfermedad es más frecuente en pacientes mayores de 60 y la susceptibilidad de la enfermedad aumenta conforme avanza la edad, debido al deterioro del organismo o por presencia de enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus e hipertensión arterial). Sin embargo en dicho estudio se observa que la población joven adulta cada vez se ha hecho más susceptible a presentar dicha enfermedad, se han realizado varios estudios donde se han determinado variables que propician la aparición de la enfermedad en personas jóvenes, las causas incluyen: factores ocupacionales (uso de pesticidas y exposición al sol), hábitos (reducida ingesta de agua, consumo de AINES, analgésicos y uso reducido de fármacos renoprotectores), y lesiones de pigmento de mioglobina o hemoglobina que pueden bloquear los vasos sanguíneos del riñón.<sup>(46)</sup>

Por otra parte Valerie Luyckx de la universidad de Alberta, en Canadá resalta la importancia de la salud materna fetal y la nutrición de primera instancia en la prevención de la ERC. << El bajo peso al nacer y la prematuridad es un factor que se asocia con una reducción congénita del número de nefronas, aumentando el riesgo para presentar hipertensión, proteinuria y ERC en la edad adulta>>.

Al comparar las frecuencias de grupos sanguíneos ABO y Rh en la población de pacientes estudiados, se observa que el grupo O+ representa el (70 %) de las personas, seguidos por el grupo A+ (20 %) , B+ (7 %), AB+ ( 2 %) y por último el grupo O-. Aparte de obtener las frecuencias de los grupos sanguíneos de la población estudiada, dicha información fue de utilidad para descartar que el rechazo renal presentado en los pacientes estudiados fuese mediado por la incompatibilidad de grupo ABO. Ya que dicha incompatibilidad, es capaz de inducir un rechazo hiperagudo del injerto renal, el cual se puede prevenir mediante la eliminación de las hemaglutininas anti-ABO en el receptor antes de llevar a cabo el trasplante, y así no descartar a un potencial donador. La formación de aglutininas, que reaccionan frente a los antígenos de grupo sanguíneo incompatible, induce el depósito y la activación de los factores del complemento. El C4d es un factor de degradación de C4b, sin actividad biológica identificada hasta el momento, y que se deposita en los capilares peritubulares tras la activación clásica del complemento. En consecuencia, su presencia en las biopsias renales de un aloinjerto normal (ABO compatible) se asocia a la formación de aloanticuerpos y rechazo humoral de muy mal pronóstico.

Actualmente con el arsenal de opciones terapéuticas (plasmaféresis, inmunoadsorción, protocolos de infusiones de inmunoglobulinas intravenosas) es posible llevar a cabo un trasplante renal y que la ONT (Organización Nacional de Trasplantes) ha apostado últimamente por el programa de donación cruzada en el que pacientes que no pueden recibir un riñón de un donante, por incompatibilidad de grupo sanguíneo o por haber dado una prueba cruzada linfocitaria positiva, puedan intercambiar los donantes, de manera que cada uno de los receptores reciba un riñón compatible y los donantes puedan realizar su deseo de donación.<sup>(47)</sup>

Con respecto a los análisis estadísticos, en la primer ANOVA de 3x3 se analizaron las variables que probablemente están involucradas con el rechazo renal mediado por anticuerpos anti-HLA, se encontró que solo tres de ellas tienen diferencia estadísticamente significativa.

Para hacer posible dicho análisis estadístico, se determinaron dos tipos de variables: variables cuantitativas y variables cualitativas, la primera de ellas se encuentran los valores de MFI de los anticuerpos anti-HLA de clase I y clase II determinados con la prueba del “Single Antigen o antígeno único”, y por otro lado se evaluaron variables cualitativas como: edad, género, grupo sanguíneo, eventos de aloinmunización y la presencia de rechazo renal mediado por anticuerpos anti-HLA (determinados por los resultados de biopsias renales), dicha información fue recabada de los expedientes de cada paciente de UMAE HE CMN SXXI.

En este estudio encontramos variables con diferencia estadísticamente significativas: la diferencia de clase entre los anticuerpos anti-HLA, los valores de MFI que presentan dichos anticuerpos que pueden resultar en un rechazo humoral, y por último los eventos de aloinmunización (trasplantes previos, transfusiones sanguíneas y pacientes que no presentan dichos eventos). Se dice que estas variables son estadísticamente significativas al tener un valor de significancia menor a 0.05, (AC. Significancia= 0.003, RECH. Significancia=0.000, EA: Significancia=0.000), mientras que las otras variables cualitativas analizadas poseen un valor mayor a 0.05, lo cual estadísticamente nos indica que el comportamiento de los datos de MFI no se ve influenciado por dichas variables.

Debido a estos resultados se optó por realizar una estratificación de la población estudiada según los eventos de aloinmunización que presentaban y realizar ANOVA’S 2X2 para cada grupo, con excepción de los embarazos, ya que no se contó con un número de datos suficiente. Aunque no se haya realizado un análisis con datos experimentales, en estudios anteriores se ha descrito que la formación de los anticuerpos anti-HLA en general son el resultado de una respuesta inmune completamente desarrollada y dirigida frente a un número limitado de antígenos extraños (antígenos fetales heredados del padre) por lo tanto son de alta afinidad y de especificidad limitada, que puede persistir durante un largo periodo de tiempo, Aproximadamente, los anticuerpos anti-HLA se producen en un 25% de embarazadas.<sup>(48)</sup>

En el primer ANOVA de 2x2 (**Cuadro 22**) se analizaron pacientes que han tenido un trasplante previo, que presentan anticuerpos anti-HLA de clase I o II (evaluando valores de MFI), y si dichos pacientes presentaron o no rechazo humoral en el injerto renal. En dicho evento de aloinmunización se observa que hay diferencia estadísticamente significativa entre las distintas clases de anticuerpos anti-HLA (I y II), al tener un valor de significancia de 0.029 y la presencia del rechazo humoral al tener un valor de 0.000. Esto nos indica que al presentar este evento de aloinmunización, el paciente tiende a presentar anticuerpos anti-HLA de clase II con mayor frecuencia y que la presencia de dichos anticuerpos a una MFI determinada es relevante para la supervivencia del injerto, lo cual es importante considerar para todos aquellos pacientes que sean candidatos a un segundo trasplante y posterior.

La presencia de anticuerpos anti-HLA donador específico en dichos pacientes, los hará más susceptibles a presentar un rechazo humoral. Como ya se mencionó la diferencia de clase entre los anticuerpos juega un papel importante en estos pacientes, ya que en estudios se ha observado que la presencia de anticuerpos anti-HLA de clase I post-trasplante precede al desarrollo de glomerulopatía, mientras que la presencia de anticuerpos anti-HLA de clase II se asocia fuertemente a rechazo crónico del injerto, pero se ha observado que el peor pronóstico se asocia con la detección simultánea de anticuerpos anti-HLA de clase I y anti-HLA de clase II, donde la supervivencia del injerto puede descender a más del 70%.<sup>(49, 50, 51, 52, 53)</sup> Este comportamiento se explica mediante la restricción inmune y el reconocimiento allogénico en el MHC, pues se sabe que los linfocitos T reconocen un antígeno sólo cuando éste es expuesto en unión con una molécula del MHC por medio de una CPA. En general, las moléculas de clase I están presentes en todas las células nucleadas, mientras las de clase II están expresadas en linfocitos B, macrófagos,

células dendríticas y endoteliales. La restricción de clase I o clase II del MHC por parte de los linfocitos T se correlaciona más con la presencia de moléculas correceptoras en la membrana celular (CD4, CD8).

Las moléculas del MHC son los principales blancos de la respuesta inmune en contra de aloinjertos y este reconocimiento de aloantígenos del MHC por parte de las células T es el evento central que inicia el rechazo al trasplante. Los péptidos HLA y otros antígenos del donador se procesan y presentan a las células T del hospedero mediante las moléculas HLA expresadas por las CPA del receptor y el repertorio de células T del receptor es moldeado por el proceso de selección positiva y negativa determinada por el fenotipo HLA del receptor. Dichas moléculas en conjunto con células (linfocitos T, B, macrófagos, y células NK) regulan el rechazo agudo debido a que los antígenos de MHC clase I se expresan constitutivamente en la mayoría de las células e interactúan con linfocitos CD8+, mientras que los de clase II activan selectivamente linfocitos CD4+ están presentes sobre células del sistema inmune y lo más importante en lo que se refiere al rechazo del injerto, están presentes también sobre el endotelio vascular.

El rechazo agudo es un evento mediado fundamentalmente por células T. En la actualidad se considera a las células T CD4+ cooperadoras como el componente fundamental que inicia y organiza la alorespuesta del huésped principalmente a través de la inducción de IL-2 y que las células CD8+ son reclutadas secundariamente para completar el proceso de rechazo agudo. Probablemente, los efectos citotóxicos de las células CD8+, así como la actividad de macrófagos aloagresivos y sus respectivos productos son importantes en la destrucción del injerto. En contraste con un segundo trasplante ambas subpoblaciones de células T parecen ser igualmente importantes. Como se observa el reconocimiento de las células T CD4+ son las principales mediadoras en el rechazo agudo en el injerto renal, estas se dividen en dos subclases (Th1 y Th2), cada una con características y actividades propias y con elaboración de determinadas citocinas. Las células Th1 producen citocinas efectoras; y las de Th2 producen inhibidores. La más importante de estas citocinas es IL-2 derivada de Th1, produce la diferenciación y proliferación de linfocitos T activados. El IFN $\gamma$  derivado de Th1 tiene varios papeles en la sensibilidad del huésped, amplificando el proceso en su totalidad, porque induce e intensifica la expresión antigénica MHC de clase I y II sobre el injerto.<sup>(54)</sup> Con lo anterior se puede explicar la asignación de valores mínimos de MFI en los anticuerpos anti-HLA (clase I y II), la cual ayudará al UMAE HE CMN SXXI en la evaluación y toma de decisiones en los pacientes que cursen con ERC y sean candidatos a un segundo trasplante.

Tomando en cuenta que existe una influencia del valor de MFI de los anticuerpos, encontrados en el suero del paciente, en el resultado del trasplante, se determinó el valor mínimo de MFI para el grupo de pacientes con trasplantes previos. **(Cuadro 27)** Siendo así que, para los pacientes que tengan anticuerpos anti-HLA de clase I donador específico con un valor mínimo de MFI de 2,524.01, se tendrá que evaluar con mayor cuidado para tener una garantía de sobrevida del injerto, igualmente para pacientes que cuenten con anticuerpos donador específico de clase II con un valor mínimo de MFI de 2,199.00 y si presenta ambos el valor de MFI disminuye considerablemente a 301.59, pues ya se explicó que el conjunto de los anticuerpos disminuye potencialmente la sobrevida del injerto renal. Por otro lado se observa que el valor de MFI en los anticuerpos anti-HLA donador específico en clase II es menor a clase I, debido a que la respuesta inmune es más exacerbada en clase II en comparación con clase I.

Para evaluar el segundo evento de aloinmunización (transfusiones sanguíneas), se puede observar el ANOVA de 2X2 **(Cuadro 24)**, donde la única variable que tiene diferencia estadísticamente significativa es la presencia de rechazo mediado por anticuerpos anti-HLA donador específico según el valor de MFI, teniendo un valor de significancia= 0.000. La otra variable, la diferencia entre las clases de anticuerpos, no resulta tener diferencia estadísticamente significativa (valor de significancia= 0.166).

El significado clínico de este análisis implica que aquellos pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas previas desarrollan anticuerpos anti-HLA, que a una MFI determinada, pueden llevar a una pérdida del injerto, sin embargo no existe una tendencia en la clase de HLA (I o II) a la que van dirigidos estos anticuerpos.

A pesar de que la dosis de antígeno recibida en una única transfusión es relativamente pequeña, si el tratamiento se repite periódicamente, las dosis antigénicas pueden ser adecuadas para desencadenar la respuesta. Si las transfusiones se realizan a partir de individuos diferentes, la respuesta se produce generalmente frente epítomos compartidos por antígenos del mismo grupo de reacción o frente a epítomos privados pertenecientes a los antígenos más frecuentes en la población. Aproximadamente, los anticuerpos anti-HLA se producen en un 25% de los pacientes transfundidos

Tomando en cuenta este evento de aloinmunización, el cual es muy frecuente en pacientes que cursan con ERC, se observa en el **(Cuadro 28)** valores mínimos de MFI en este tipo de pacientes. Dichos valores de MFI ayudarán al médico a tomar una decisión más acertada y a su vez determinar la susceptibilidad de los pacientes a presentar un rechazo humoral agudo, es por ello que en este estudio se determinó que pacientes que cuenten con anticuerpos anti-HLA de clase I, el valor de MFI es de 1,320.53, y pacientes con presencia de anticuerpos anti-HLA clase II de MFI de 1,208.73, y por último si estos pacientes presentan anticuerpos de ambas clases el valor de MFI se reducirá a 1,060.69 ya que la presencia de ambos potencia la respuesta inmune en contra del injerto.

Por último, en el caso de los pacientes que no presentan ningún evento de aloinmunización, la ANOVA **(Cuadro 26)** nos indica que la única variable que tiene diferencia estadísticamente significativa es la presencia de rechazo mediado por anticuerpos anti-HLA donador específico según el valor de MFI de los mismos, teniendo un valor de significancia= 0.005. La otra variable, la diferencia entre las clases de anticuerpos, no resulta tener diferencia estadísticamente significativa (valor de significancia= 0.080).

El resultado de este análisis implica que aquellos pacientes que no presentan eventos de aloinmunización desarrollan anticuerpos anti-HLA, a una MFI determinada, pueden llevar a una pérdida del injerto, sin embargo no existe una tendencia en la clase de HLA (I o II) a la que van dirigidos estos anticuerpos. Lo anterior hace referencia a que puede existir otra razón por la que se produzcan anticuerpos anti-HLA, además de las convencionales, estos anticuerpos llamados “anticuerpos naturales” se pudieron detectar debido a la alta sensibilidad y especificidad que ofrece la prueba del antígeno único, la explicación más probable a dicho fenómeno es que estos anticuerpos anti-HLA son producidos gracias a la reacción cruzada con epítomos encontrados en microorganismos, proteínas encontradas en la dieta y alérgenos, es decir antígenos del ambiente, que al ser presentados ante los linfocitos, generan anticuerpos que son capaces de reconocer antígenos HLA.<sup>(55)</sup>

Tomando en cuenta que existe la posibilidad de que estos anticuerpos naturales se comporten de la misma manera que los aloanticuerpos, se observa en el **(Cuadro 30)** valores mínimos de MFI en este tipo de pacientes con el fin de que el médico pueda tomar una decisión correcta con base en el estado de cada paciente. Se determinó que pacientes que cuenten con anticuerpos anti-HLA de clase I, el valor de MFI es de 1,733.97, los pacientes que tengan la presencia de anticuerpos anti-HLA clase II la MFI que indicaría precaución es de 2,852.00 y por último si estos pacientes presentan anticuerpos de ambas clases el valor de MFI sería de 3,520.00.

## CONCLUSIONES.

1. El uso de la prueba del antígeno único para estudio de los anticuerpos anti-HLA nos permite monitorearlos de una manera más específica y sensible, con el propósito dar un mejor seguimiento al paciente, lo que lo hace un buen biomarcador para detectar un posible rechazo humoral.
2. Las variables que están involucradas en la sobrevida del injerto que resultaron estadísticamente significativas en este estudio fueron la diferencia de clase entre los anticuerpos anti-HLA, los valores de MFI que presentan dichos anticuerpos que pueden resultar en un rechazo humoral, y por último los eventos de aloinmunización.
3. La susceptibilidad a presentar un rechazo humoral agudo, en pacientes con trasplantes previos, depende de los valores de MFI que presenten los anticuerpos anti-HLA en la prueba del antígeno único y de la clase a la que vayan dirigidos estos.
4. Los pacientes que hayan experimentado transfusiones sanguíneas o presenten anticuerpos naturales, desarrollaran anticuerpos anti-HLA, a una MFI determinada y esto puede llevar a una pérdida del injerto, sin embargo no existe una tendencia en la clase de HLA (I o II) a la que van dirigidos dichos anticuerpos.
5. Debido a la implicación de los valores de MFI de los anticuerpos anti-HLA en la sobrevida del injerto, los valores mínimos para predecir un posible rechazo humoral dentro de la UMAE HE CMN SXXI son los siguientes:
  - a. Para pacientes con trasplante previo: valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase I 2,524.01, valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase II 2,199.00 y valor mínimo de MFI para ambas clases 301.59.
  - b. Para pacientes con transfusiones sanguíneas: valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase I 1,320.53, valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase II 1,208.73 y valor mínimo de MFI para ambas clases 1,060.69.
  - c. Para pacientes sin eventos de aloinmunización (anticuerpos naturales): valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase I 1,733.97, valor mínimo de MFI para anticuerpos anti-HLA de clase II 2,852.00 y valor mínimo de MFI para ambas clases 3,520.00.

## PERSPECTIVA DEL ESTUDIO. <sup>(56,57)</sup>

La prueba “Single Antigen”, sirve como un biomarcador para predecir un posible rechazo al aloinjerto, gracias a la capacidad que tiene para detectar anticuerpos anti-HLA donador específico, presentes en pacientes que son candidatos a un trasplante renal o ya fueron trasplantados y que han presentado diferentes eventos de aloinmunización a lo largo de su vida.

En comparación con otras técnicas (CDC, AHG, ELISA, Citometría de Flujo), capaces de detectar anticuerpos circulantes en el suero de los receptores, la prueba del “Single Antigen” sobresale por tener una mayor especificidad y sensibilidad en la detección de estos.

La detección de anticuerpos, indica una mayor susceptibilidad a perder el injerto renal conforme el paso del tiempo, se habla de susceptibilidad ya que el SA no indica si dichos anticuerpos son deletéreos o no para el injerto.

Para esto se propone aprovechar la sensibilidad y especificidad de la prueba complementándola con un reactivo llamado C1qScreen, la cual es una prueba segura capaz de detectar anticuerpos anti-HLA con la diferencia de que es capaz de distinguir si éstos son fijadores de complemento por la vía clásica.

La prueba de C1q ayudará a construir un mejor perfil para el paciente candidato a un trasplante renal, el fundamento de esta prueba consta en combinar la sensibilidad que proporcionan los ensayos en fase sólida utilizando tecnología Luminex®, con la especificidad de la prueba de “Single Antigen” para la detección de anticuerpos anti-HLA, con la finalidad de detectar anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento.

El componente del complemento (C1q), se une al complejo antígeno- anticuerpo el cual es detectado con R-ficoeritrina unido con un anticuerpo anti-C1q, utilizando tecnología Luminex®, esta unión específica se puede medir mediante una MFI, la cual indicará la saturación que existe en la perla entre el antígeno y anticuerpo.

A continuación se muestra de manera grafica el fundamento de la prueba de C1q.

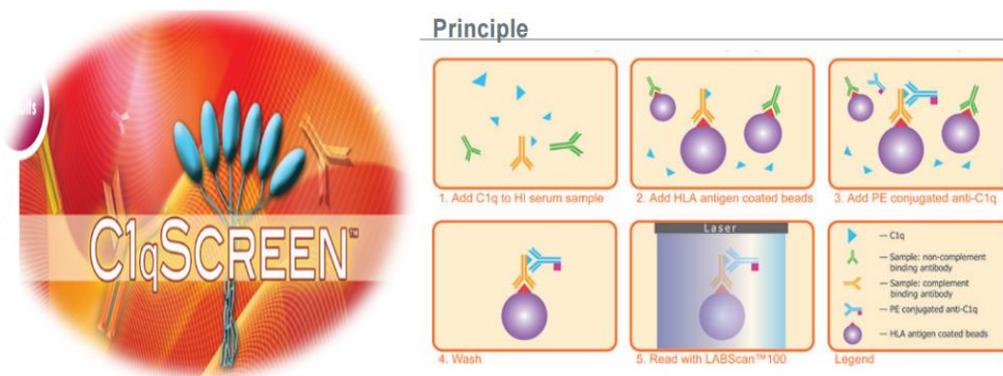


Fig. 9 Fundamento de la prueba para la detección de anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento de los no fijadores. (C1q) . Fuente: <http://www.onelambda.com/>

## BIBLIOGRAFÍA

1. U.S Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, The Kidneys and how they work. 09-3195, August 2009 pp. 1-15.
2. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología médica. Novena edición. Madrid, España: Interamericana-McGraw-Hill; 1996
3. Ganong WF. Fisiología Médica. Treceava edición. México: El manual moderno; 1994.
4. Guía de Referencia rápida en Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. Consejo de Salubridad General con número de Registro: IMSS-335-09
5. Alcázar Arroyo R, Orte Martínez L, Otero González A. Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Nefrología 2008; 3: 3-6.
6. Méndez Durán A, Méndez Bueno JF, Tapia Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar Sánchez L. Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en México. Dial Traspl 2010; 31 (1): 7-11.
7. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, Resultados Nacionales, Instituto Nacional de Salud [http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012\\_PresentacionOficialCorta\\_09Nov2012.pdf](http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_PresentacionOficialCorta_09Nov2012.pdf) (Consultado el 09-12-14).
8. Enfermedad crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. Malaquías López Cervantes <http://www.dged.salud.gob.mx/contenidos/dged/descargas/ERC-4may.pdf> (Consultado el 09-12-14).
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía; mortalidad(causas de defunción) 2012. <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp> (Consultado el 09-12-14).
10. Enfermedad renal: La terapia de Reemplazo Renal. Intermountain Health care 2012: 1-4.
11. Locatelli A, Benedetti L, Chena C, Montero JM, Ryba J. Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria. Buenos Aires, Argentina: Revista Medicina, Fundación Revista Medicina; 1980.
12. Treviño – Becerra A. Insuficiencia Renal Crónica: Enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. Cir Ciruj 2004; 72 (1): 3-4.
13. Martín P, Errasti P. Kidney Transplant. An Sist Sanit Navar 2006; 29 (Supl. 2): 79-91.
14. Van Rood JJ. Organ transplantation today. Neth J Med 1982; 25: 215-223.
15. Peña JC. Editorial. Historia del trasplante renal en el INCMNSZ. Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 120-123.
16. Centro Nacional de Trasplantes [http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/primersemestre\\_2014.pdf](http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/primersemestre_2014.pdf) (Consultado el 09-12-14).
17. Dib–Kuri A, Aburto–Morales S, Espinosa–Álvarez A, Sánchez–Ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México. Rev Invest Clin 2005; 52 (2): 163-169.
18. Cuéllar González JV, Correa Rotter R. Evaluación del receptor de trasplante renal. Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 187-194.
19. Alonso Arias R. Inmunología y Transfusión: Conceptos básicos, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias.
20. Dra. Massardo Vega Loreto. Lupus eritematoso generalizado. Universidad de Chile <http://escuela.med.puc.cl/publ/apuntesreumatologia/lupuseritematoso.html> (05-01-15).
21. De Leo Cervantes C. Pruebas de Histocompatibilidad en el Programa de Trasplantes. Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 142-146.
22. Martínez Álvarez JC. Anticuerpos, antígenos leucocitarios humanos y biomoduladores en los efectos adversos agudos de las transfusiones. Gaceta Médica de México 2013; 149: 81-8.

23. Arrazola – García MA. Tipificación de los alelos HLA clase I y II. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2005; 43 (Supl 1): 95-97.
24. Díaz G. C. Mecanismos de Acción de los Fármacos Inmunosupresores. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24 (2): 73-88.
25. Sancho A, Gavela E, Crespo JF, Górriz JL, Ávila A, Núñez A, et al. Trasplante renal en presencia de una prueba cruzada positiva. *Nefrología* 2006; 26 (2): 261-266.
26. Encarnación M, Fernández A, Franco E, González MF, Núñez A. Comparación de métodos de estudio de anticuerpos anti-HLA y pruebas cruzadas en el trasplante renal. *Actualizaciones en Trasplantes* 2004; 128-132. (Consultado en línea en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/trasplante/inmunologia04.pdf> el 09-12-14)
27. López M, Fernández G, Pastor JM, Arias M. Anticuerpos anti HLA postrasplante. Un nuevo método de monitorización. *Nefrología* 2004; XXIV (IV): 62-66.
28. Forsythe John LR. *Transplantation: Companion to Specialist Surgical Practice*. Cuarta edición. UK: Saunders Elsevier; 2009.
29. Lobashevsky AL. Methodological aspects of anti-human leukocyte antigen antibody analysis in solid organ transplantation. *World J Transplant* 2014; 4 (3): 153–167.
30. Pérez I, Santiago JL, Calvo N, Barrientos A, Sánchez AI. Different Impact of Pretransplant Anti-HLA Antibodies Detected by Luminex in Highly Sensitized Renal Transplanted Patients. *BioMed Research International* 2013; 1-5.
31. Keven K, Sengul S, Celebi ZK, Tuzuner A, Yalcin F, Duman T, et al. Kidney transplantation in immunologically high-risk patients. *Transplant Proc* 2013; 45 (3): 919-22.
32. Eun Young Song, Yu-joo Lee, Jungwon Hyun, Yon Su Kim, Curie Ahn, Jongwon Ha, et al. Clinical Relevance of Pretransplant HLA Class II Donor-specific Antibodies in Renal Transplantation Patients with Negative T-cell Cytotoxicity Crossmatches. *Ann Lab Med* 2012; 32 (2): 139–144.
33. José Luis Caro Oleas, María Francisca González Escribano, Francisco Manuel González Roncero, María Jose Acevedo Calado, Virginia Cabello-Chaves, Miguel Ángel Gentil-Govantes, et al. Clinical relevance of HLA donor-specific antibodies detected by single antigen assay in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1231–1238.
34. Carmen Lefaucheur, Alexandre Loupy, Gary S. Hill, Joao Andrade, Dominique Nochy, Corinne Antoine, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1398–1406.
35. Ottena HG, Verhaarb MC, Borsta HPE, Hene RJ, Van Zuilenb AD. Pretransplant Donor-Specific HLA Class-I and –II Antibodies Are Associated With an Increased Risk for Kidney Graft Failure. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1618–1623.
36. Gloor M, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, et al. Baseline Donor-Specific Antibody Levels and Outcomes in Positive Crossmatch Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 582–589.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Sexta edición. Madrid, España: Edit. Internacional Mc Graw-Hill; 2008.
38. Cornell LD, Smith RN, Colvin RB. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 189-220.

39. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft rejection: acute and chronic studies. *Contrib Nephrol* 2008; 159: 122-34.
40. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Sexta edición. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1347-1490.
41. Gloor J, Cosio F, Lager DJ, Stegall MD. The spectrum of antibody-mediated renal allograft injury: implications for treatment. *Am J Transplant* 2008; 8 (7): 1367-73.
42. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplantation* 2008; 86 (3): 377-83.
43. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55 (2): 713-23.
44. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8 (4): 753-60.
45. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14 (2): 272-83.
46. Salvador González B, Rodríguez Pascual M, Ruipérez Guijarro L, Ferré González A, Cunillera Puertolas O, Rodríguez Latre LM. Enfermedad renal crónica en Atención Primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria* 2015; 47 (4): 236-245.
47. Arias M, López – Hoyos M. Trasplante renal de vivo ABO incompatible. *Nefrología* 2010; 30 (1): 10-4.
48. Muro M, Alvarez-López MR, Moya-Quiles MR. Histocompatibilidad en trasplantes.
49. Lynn D y Cols. *Kidney Transplantation: Mechanism of Rejection and Acceptance*. *Annu Rev Phatol Mech Dis* 2008; 3:189-220.
50. Benichou Gilles. Direct and indirect Antigen Recognition: The Phatways to Allograft Immune Rejection. *Frontiers in Bioscience* 1999; 4: 476-480.
51. La Rosa David- The innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance. *The Journal of Immunology* 2007; 178: 7503-7509.
52. Feijo Cristiano. Innate Immunity and Organ Transplantation: The potential Role of Toll-like Receptors. *American Journal Transplantation* 2005; 5: 969-975.
53. Tait Brian. Solid phase assays for HLA antibody detection in clinical transplantation. *Current Opinion in Immunology* 2009; 21: 573-577.
54. López-Martínez A, Chávez-Muñoz C, Granados J. Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 132-141.
55. Morales-Buenrostro LF, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. "Natural" Human Leukocyte Antigen Antibodies Found in Nonalloimmunized Healthy Males. *Transplantation* 2008; 86 (8): 1111-1115.
56. Donor Specific Antibody (DSA) Monitoring. Early Detection. Optimal Outcomes. One Lambda Inc.
57. C1qScreen™ Detection by PE Conjugated Anti-C1q. One Lambda Inc.