

## Caracterización de los anticuerpos anti-HLA en receptores de trasplante renal de donante vivo relacionado

1

Marcell-Rodríguez L, Núñez-Gómez M, Morera-Barrios LM, Bencomo-Hernández A, Chang-Monteagudo A, Ustariz-García C  
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana. Cuba  
Email: [maritzang@infomed.sld.cu](mailto:maritzang@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El trasplante renal con donante vivo precoz es la terapéutica óptima ante la insuficiencia renal terminal. Los anticuerpos anti-HLA están relacionados con la evolución del injerto renal. Se realizó un estudio exploratorio, transversal, para caracterizar los anticuerpos anti-HLA en pacientes receptores de trasplante renal de donante vivo relacionado precoz y no precoz, entre octubre del 2013 y junio del 2016 por método de ELISA. La muestra comprendió 126 pacientes y fue caracterizada según variables demográficas, enfermedades asociadas y causales de la enfermedad renal crónica, eventos sensibilizantes y la asociación de estas variables con los anticuerpos anti-HLA. El 69.1% de los casos pertenecieron al grupo de trasplante no precoz, predominó el grupo etario de 40 a 59 años y el sexo masculino con el 60.3%. El 34.1% de la muestra estuvo sensibilizada. La causa más frecuente de enfermedad renal crónica fue la hipertensión arterial y el evento sensibilizante la transfusión sanguínea. El 89.7% de los pacientes presentaron IgG positiva anti-Citomegalovirus, demostrándose asociación con los anticuerpos anti-HLA clase I. Existió asociación entre el sexo y los anticuerpos anti-HLA clase I, con mayor proporción de mujeres sensibilizadas que hombres y de estos anticuerpos con los embarazos. Aunque en ambos grupos predominaron los pacientes no sensibilizados, el grupo de trasplante no precoz tuvo mayor sensibilización y las especificidades de anticuerpos más frecuentemente encontradas fueron de clase I y contra el locus B. El ELISA es una opción que mejora la caracterización de los anticuerpos anti-HLA en estos pacientes.

**Palabras clave:** anticuerpos anti-HLA, trasplante renal, donante vivo, trasplante precoz.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición clínica cada vez más frecuente, que afecta a cerca del 10 % de la población mundial.<sup>1</sup>

En los últimos 20 años, el trasplante renal se ha posicionado como el mejor tratamiento de la ERC en cuanto a supervivencia, calidad de vida, menores complicaciones y mejor relación coste-beneficio frente a la diálisis.<sup>2</sup>

Los resultados de supervivencia del trasplante renal de donante vivo son, en general, excelentes y estadísticamente mejores a los obtenidos con donantes cadáver.<sup>3</sup>

La principal indicación del trasplante renal de donante vivo es el trasplante anticipado o precoz. Este permitirá al paciente librarse de las complicaciones de la diálisis y, además, está demostrado que tiene mejores resultados que el trasplante realizado cuando ya se ha iniciado la diálisis.<sup>3</sup>

En los últimos años, ha aumentado la importancia del papel de los anticuerpos anti-HLA (anti antígenos leucocitarios humanos) específicos del donante (DSA), como un efecto adverso en la evolución del injerto.<sup>4</sup> Por décadas el método utilizado para la determinación de los anticuerpos anti-HLA fue la Citotoxicidad Dependiente de Complemento (CDC). Sin embargo, mostraba menor sensibilidad y especificidad en la identificación de anticuerpos anti-HLA comparado con la técnica del análisis por inmunoabsorción enzimática (ELISA), la citometría de flujo convencional y a LUMINEX. Con estas técnicas se puede determinar el número de donantes contra el que reacciona el suero, lo que se denomina porcentaje de reactividad contra panel o PRA (del inglés panel reactive activity).<sup>5</sup>

En Cuba se introdujo recientemente la técnica de determinación del PRA por ELISA, por lo que resultó de interés realizar un análisis de los primeros casos estudiados para evaluar la sensibilización anti-HLA por este método en pacientes en espera de trasplante renal de donante vivo.



## OBJETIVOS

*General:* Caracterizar los anticuerpos anti-HLA en pacientes receptores de trasplante renal de donante vivo relacionado.

*Específicos:*

1. Identificar la presencia de anticuerpos anti-HLA en estos pacientes.
2. Determinar si existe asociación entre la presencia de anticuerpos anti-HLA clase I y II con las características demográficas, eventos sensibilizantes, enfermedades asociadas y causas de la enfermedad renal.
3. Determinar el porcentaje de sensibilización en estos pacientes.
4. Identificar las especificidades de los anticuerpos anti-HLA clase I y II de los pacientes del programa de trasplante renal de donante vivo.
5. Comparar el porcentaje de sensibilización y especificidades de los anticuerpos anti-HLA clase I y II de los pacientes del programa de trasplante renal de donante vivo precoz y no precoz.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio, transversal, no experimental en el periodo comprendido entre octubre del 2013 y junio del 2016 que comprendió 126 pacientes cuyas muestras fueron recibidas en el Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL) del Instituto de Hematología e Inmunología.

Para la investigación se dividió en dos grupos: trasplante renal precoz de donante vivo y los que no lo eran. Considerándose dentro del grupo de trasplante renal precoz a todos aquellos pacientes con donante vivo que no habían entrado en diálisis (44 pacientes) y como no precoz aquellos con donante vivo que ya se estaban dializando (82 pacientes).

Los datos demográficos e inmunológicos de los pacientes, se recogieron previo consentimiento informado en planillas y se digitalizó en una matriz de datos de Microsoft Access.

Luego de recogida la muestra en CICEL se realizó el pesquisaje de anticuerpos anti-HLA por el método de ELISA utilizando los estuches comerciales: LIFECODES QuikScreen y LIFECODES B-Screen de la firma Gen-Probe Incorporated, USA, para la determinación de anticuerpos IgG anti-HLA clase I y II respectivamente. El PRA se determinó también mediante ELISA por los estuches comerciales: LIFECODES Quik-ID Class I y LIFECODES Quik-ID Class II para clase I y II respectivamente de la misma firma y se siguieron las instrucciones del fabricante.<sup>8</sup>Todas estas técnicas se realizaron de forma automatizada mediante un analizador tipo ChemWell<sup>®</sup> (Awareness Technology, Inc).

Para establecer la asociación entre variables categóricas se utilizó el test Chi cuadrado de independencia. No procedió realizar la prueba Chi cuadrado de Independencia cuando en la tabla de contingencia más del 20% de las frecuencias esperadas fueron menores de 5, utilizándose en estos casos la probabilidad exacta de Fisher. Cuando las frecuencias observadas eran de cero en ambos grupos no se utilizó ninguno de estos estadígrafos.

Se empleó la comparación de proporciones para determinar la proporción de pacientes sensibilizados y por sexo, la comparación entre el PRA de clase I entre el grupo de trasplante renal precoz y no precoz, así como el de clase II y entre las especificidades de los anticuerpos anti-HLA de ambos grupos.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95%, prefijándose la zona crítica o de rechazo alfa en 0,05, asociada al valor de probabilidades p. es decir, a valores de p menores de 0,05, existió significación estadística.

## **RESULTADOS**

En la muestra de estudio la edad promedio fue de 35.85 años. El grupo etario entre 40-59 años fue el que tuvo mayor número de pacientes con una representación de 21 mujeres y 35 hombres (para un 44.4 %). Este grupo mostró asociación con los anticuerpos anti-HLA clase I con p: 0.0239.

De los pacientes estudiados el 34.1% estuvo sensibilizado con algún anticuerpo. Los anticuerpos anti-HLA clase I resultaron positivos en 41 pacientes (32.5 %), los anticuerpos anti-HLA clase II en 19 pacientes (15.1 %) y 15 pacientes (11.9 %) tuvieron ambos anticuerpos anti-HLA positivos.

En el estudio predominó el sexo masculino en un 60.3%.<sup>11,12</sup> El sexo femenino estuvo proporcionalmente más sensibilizadas a anticuerpos anti-HLA clase I que los hombres (p: 0.0421). No existieron diferencias entre sexos en cuanto a la proporción para anticuerpos anti-HLA clase II. Existió asociación entre el sexo y los anticuerpos anti-HLA I, p: 0.0259, no así entre el resto de los diferentes grupos de edades y los anticuerpos anti-HLA.

En cuanto a las enfermedades asociadas en estos pacientes la infección por virus de Epstein Barr tuvo una prevalencia de un 93.7 %, el 30.2 % tuvo anticuerpos anti-HLA clase I positivos y el 13.5 % anticuerpos anti-HLA clase II positivos. La infección por Citomegalovirus tuvo una prevalencia de 89.7 %, el 25.4 % presentaron anticuerpos anti-HLA clase I positivos y el 11.9 % anticuerpos anti-HLA clase II positivos, se demostró además la asociación entre el Citomegalovirus y los anticuerpos anti-HLA clase I (p: 0.0049).

Como causa de enfermedad renal crónica en el estudio predominó la hipertensión arterial en el 19 % de los pacientes y las glomerulopatías en el 18.3 % con preponderancia de anticuerpos anti-HLA clase I y II negativos en ambos casos. Dentro de las causas menos frecuentes 7 pacientes presentaron nefrolitiasis, existiendo asociación entre esta enfermedad y los anticuerpos anti-HLA II (p: 0.0098) y entre el reflujo vesicoureteral y los anticuerpos clase II (p: 0.0155).

El 31.8 % del grupo de trasplante precoz habían recibido transfusiones, así como el 79.3 % del grupo no precoz constituyendo el evento sensibilizante más frecuente. En el grupo de trasplante precoz o anticipado 13 mujeres tuvieron al menos un embarazo previomientras que en el otro grupo fue referido por 22 mujeres. Existió asociación entre la presencia de embarazos y los anticuerpos anti-HLA clase I en el trasplante renal no precoz (p: 0.0000).

Aunque en ambos grupos predominaron los pacientes con anticuerpos anti-HLA negativos, hubo mayor positividad en el grupo no precoz. La comparación entre las proporciones de pacientes

positivos para los anticuerpos anti-HLA I y II entre ambos grupos arrojó una p de 0.7444 y 0.2649 respectivamente lo cual apoya que no hay evidencias para descartar la igualdad de estas proporciones. La comparación entre las proporciones del PRA clase I y clase II entre los grupos de trasplante renal precoz y no precoz arrojó que hay igualdad entre las proporciones en ambos grupos, aunque el número de pacientes por encima del 20% fue mayor en el grupo no precoz que en el precoz.

La proporción de pacientes con anticuerpos anti-HLA B\*45, B\*42, A\*80, A\*36 y Cw\*17 fue significativamente mayor en el grupo de trasplante precoz. Los anticuerpos anti-HLA clase II fueron poco frecuentes en ambos grupos.

## CONCLUSIONES

En el estudio predominó el sexo masculino y el grupo etario entre 40 y 59 años, existiendo asociación del sexo con los anticuerpos anti-HLA clase I en este grupo etario, así como mayor proporción de mujeres sensibilizadas que hombres.

Se demostró la asociación entre la IgG positiva a Citomegalovirus y los anticuerpos anti-HLA clase I, prevaleciendo la hipertensión arterial y las glomerulopatías como causa primaria de enfermedad renal crónica sin mostrar asociación significativa con los anticuerpos anti-HLA.

Tanto en los pacientes con trasplante renal de donante vivo precoz como no precoz tuvieron como evento sensibilizante más frecuente a la transfusión sanguínea y existió asociación entre los anticuerpos anti-HLA clase I con los embarazos previos en las pacientes del grupo de trasplante no precoz.

En ambos grupos predominaron los pacientes no sensibilizados, con mayor porcentaje de pacientes negativos en el grupo precoz para PRA clase I y para PRA clase II en el grupo no precoz.

La comparación del PRA clase I y clase II entre ambos grupos arrojó igualdad de proporción de pacientes sensibilizados; sin embargo, fueron más los pacientes sensibilizados en el grupo de trasplante no precoz.

La especificidad de los anticuerpos más frecuentemente encontrada fue de clase I y contra el locus B.



## RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio a una muestra mayor de pacientes y analizar si se mantienen los mismos resultados.
2. Realizar este estudio con una técnica más sensible como es la citometría de flujo o Luminex y comparar los resultados encontrados con el método de ELISA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Enfermedades Renales. Estadísticas mundiales. Factográfico de Salud. Cuba: Biblioteca Medica Nacional; 2016 [citado 16 May 2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2016/02/factografico-de-salud-febrero-20162.pdf>
2. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Anuario estadístico de salud. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de Salud; 2016 [citado 12 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
3. Organización Panamericana de Salud y la Organización Mundial de Salud. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento. Washington D.C.: OPS; 2015 [citado 29 Ene 2016]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542%3A2015-opsoms-sociedad-latinoamericana-nefrologia-enfermedad-renal-mejorar-tratamiento&Itemid=1926&lang=es)
4. Anuario Cuba Nefro-Red. Situación de la Enfermedad Renal Crónica en Cuba. La Habana: Centro Coordinador del Programa de Atención Nacional a la Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante de Cuba; 2014 [citado 30 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/nefrologia/>
5. Pérez Oliva, J.F., Pérez, R., Herrera, R., Almaguer, A., Brisquet, E. Terapia renal de reemplazodialítica en Cuba: tendencia durante los últimos 10 años. RevHab C. Médicas. 2012; 11(3):1-5.