

Identificación de anticuerpos anti-HLA en pacientes en espera de trasplante renal

Identification of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplant

Dra. Lelyem Marcell Rodríguez, Lic. Luz M. Morera Barrios, Dr. Catalino R. Ustariz García, Lic. Delfina T Costales Elizalde, Dr. Arturo Chang Monteagudo, DrC. Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en los pacientes que se encuentran en el programa nacional de trasplante renal es necesario precisar la existencia de anticuerpos anti-HLA clase I y II. De existir estos, deben identificarse sus especificidades y calcular el porcentaje de reactividad frente a células de un panel (PRA).

Objetivo: realizar un análisis de los primeros casos estudiados por técnicas de ELISA para evaluar la sensibilización anti-HLA.

Métodos: se utilizó la técnica inmunoenzimática (ELISA) durante el año 2013, y fueron pesquisados 866 pacientes para anticuerpos anti-HLA clase I y II. Resultaron positivos a estas pruebas 52 pacientes, a los cuales se les evaluó el PRA por ELISA para determinar el nivel de sensibilización, y la especificidad es más frecuentes de los anticuerpos anti-HLA clase I y II.

Resultados: el 51 % presentó anticuerpos anti-HLA y de ellos, el 90 % presentó anticuerpos anti-HLA clase I. Todas las mujeres a las que se les realizó el PRA presentaron más del 20 % de sensibilización debido a embarazos y transfusiones. En los hombres, la causa principal sensibilizante fue la transfusión. Las especificidades de los anticuerpos anti-HLA más frecuentes fueron contra HLA-DR y HLA-B. En el caso de los anticuerpos anti-HLA clase I la especificidad correspondió con los antígenos públicos del grupo CREG.

Conclusiones: deben revisarse las causas principales de sensibilización de la población a fin de disminuirlas. Se impone buscar el mayor grado de compatibilidad donante-receptor y de esta forma aumentar las posibilidades de supervivencia de los receptores, así como del injerto.

Palabras clave: trasplante renal, PRA, sensibilización, anticuerpos anti-HLA, CREG.

ABSTRACT

Introduction: for patients listed in the National Renal Transplant Program it is necessary to determine the existence of anti-HLA class I and II antibodies. In case of existence, the specificity and percentage of reactivity against a cell panel must be identified (PRA).

Objective: to analyze the first cases studied by ELISA technique in order to evaluate anti-HLA sensitivity.

Methods: during 2013 and using enzyme linked immunoabsorbent assays (ELISA), 866 patients were tested for anti-HLA classes I y II antibodies, and 52 positive patients were test by PRA (ELISA) to determine percentage of sensitivity and more frequent anti-HLA class I and II antibody specificities.

Results: fifty one percent presented anti-HLA antibodies and 90% of them had anti-HLA class I antibodies. All women to whom PRA was performed had sensitivity over 20% due to pregnancies and transfusions. In men the main cause of sensitivity was transfusion. The anti-HLA antibody specificities were more frequent against HLA-DR and HLA-B. Anti-HLA class I antibodies specificity were those of CREG public antigen group.

Conclusions: the principal causes of sensitivity in our population must be analyzed in order to diminish them. It is essential to secure the highest donor-receptor compatibility to increase the survival of both receptors and graft.

Keyword: renal transplantation, PRA, sensitivity, anti HLA antibodies, CREG.

INTRODUCCIÓN

A los pacientes con insuficiencia renal crónica incluidos en el programa nacional de trasplante renal se les realiza una serie de estudios previos al trasplante para lograr el mayor grado de compatibilidad donante-receptor. Dentro de estos estudios es de gran importancia el porcentaje de reactividad frente a un panel celular o PRA (*panel reactive antibody*), pues orienta, no solo acerca del grado de sensibilización o porcentaje de anticuerpos anti-HLA clase I y II, sino de su especificidad, actores fundamentales en los rechazos hiperagudo y agudo mediados por anticuerpos e incluso la fibrosis intersticial y la atrofia glomerular del rechazo crónico del trasplante renal.¹

El PRA, con el conocimiento de las especificidades de los anticuerpos, también se utiliza en la prueba cruzada virtual, pues permite conocer las posibilidades de un paciente de recibir un trasplante renal de acuerdo con la frecuencia poblacional de un determinado alelo HLA y da un estimado del tiempo en espera de trasplante

renal, así como las posibilidades de supervivencia del injerto y del paciente². Estas posibilidades disminuyen en los pacientes hiperinmunizados, o sea, aquellos con un PRA mayor del 50 al 75 %, pero a su vez, este estudio permite realizar la selección de posibles donantes.¹⁻³

La detección de anticuerpos anti-HLA puede realizarse por técnicas de base celular como la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) y por inmunoensayos de fase sólida, tales como los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), técnicas de fluorescencia (ensayo Luminex)^{2,4} y matrices de distribución puntual en diferentes tipos de soporte (Microarrays).¹ La citometría de flujo (CF) puede entrar en cualquiera de las dos clasificaciones anteriores en dependencia de si las moléculas de HLA se encuentren en células o en perlas sintéticas.

En Cuba se introdujo recientemente la técnica de determinación del PRA por ELISA, por lo que resulta de interés realizar un análisis de los primeros casos estudiados para evaluar la sensibilización anti-HLA por este método.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, transversal que incluyó a 866 pacientes de todo el país en espera de trasplante renal incluidos en el programa nacional de trasplante renal. Las muestras fueron recibidas entre abril y diciembre de 2013 para estudio inicial en el Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL), del Instituto de Hematología e Inmunología.

Los datos demográficos e inmunológicos fueron recogidos en sus respectivos lugares de atención con previo consentimiento informado del paciente, en planillas que incluían nombre y apellidos, edad, sexo, color de la piel, número de identidad personal, número de transfusiones, trasplantes anteriores, embarazos y enfermedades asociadas, entre otras. Toda la información recogida se digitalizó en una base de datos de Microsoft Access.

La recolección de las muestras se realizó en 49 centros de diálisis renal de todo el país, antes de que el paciente recibiera heparina y fuera conectado al riñón artificial. Para ello se extrajeron 16 mL de sangre periférica en tubos secos que se conservaron entre 4 y 8 °C hasta ser centrifugados a 2500 rpm durante 15 min a temperatura ambiente. El suero se distribuyó en alícuotas de 2 mL que se conservaron a - 20°C hasta su envío a CICEL. La transportación se hizo en recipientes adecuados para garantizar la calidad de las muestras.

Detección de anticuerpos anti-HLA

Se realizaron cuatro ELISA de tipo heterogéneo, no competitivo, cualitativo e indirecto usando estuches comerciales.⁵

Para la pesquisa de anticuerpos IgG anti-HLA: *LIFECODES QuikScreen* y *LIFECODES B-Screen* para la determinación de anticuerpos anti-HLA clase I y II, respectivamente. En 52 pacientes cuyas muestras resultaron positivas para una de estas pruebas de detección, se procedió a la identificación de especificidades y %PRA mediante: *LIFECODES Quik-ID Class I* para anticuerpos anti-HLA clase I (29 pacientes) y *LIFECODES Quik-ID Class II* para anti-HLA clase II (26 pacientes).

Estas técnicas fueron realizadas de forma automatizada mediante un analizador tipo Chemwell y según las orientaciones del fabricante.

Se consideró como no sensibilizado cuando el paciente presentaba un valor del PRA inferior al 20 %; sensibilizados, aquellos con valor mayor e igual que 20 %; y dentro de ellos, como hipersensibilizado, cuando este era mayor o igual que 75 %.

Los resultados obtenidos en los ELISA fueron analizados tomando en consideración la edad, sexo, transfusiones recibidas, embarazos, en el caso de las mujeres, y trasplantes previos de cada paciente. Se excluyeron del análisis 162, 78 y 30 pacientes, por no contarse con los datos del antecedente de haber recibido transfusiones, embarazos y trasplantes respectivamente. De esta forma, se analizaron 704, 228 y 836 pacientes para los antecedentes transfusionales, los embarazos y los trasplantes previos, respectivamente.

Para el procesamiento estadístico se utilizó la estadística descriptiva y para evaluar la relación entre las variables estudiadas la prueba de comparación de proporciones, con un nivel de significación $p < 0.05$. Se usó el programa estadístico EPIDAT versión 3.1.

RESULTADOS

Detección de anticuerpos anti-HLA

El sexo predominante, en proporción de 2:1, fue el masculino con el 64,7 % y la mitad de los pacientes tenían entre 39 y 53 años, con un promedio de edad en general de 44.6 años.

El 50,8 % de los pacientes pesquisados se encontraban sensibilizados con anticuerpos anti-HLA. De forma general, no existió relación estadísticamente significativa entre el sexo y la sensibilización ($p = 0.1993$), la excepción fue la sensibilización con anticuerpos anti-HLA clase II, donde los hombres estaban más sensibilizados ($p = 0.0257$) ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Tipo de sensibilización con anticuerpos anti-HLA según sexo en pacientes en espera de trasplante renal (n=866)

Sensibilización	Total n (%)	Mujeres (n = 306)	Hombres (n = 560)	p
Anti-HLA clase I y II	254 (29,3)	98	156	0.6538
Anti-HLA clase I	133 (15,4)	55	78	0.3213
Anti-HLA clase II	53 (6,1)	12	41	0.0257
No sensibilizados	426 (49,2)	141	285	0.1993

El 87,9 % de los pacientes sensibilizados presentaron anticuerpos anti-HLA clase I y el 69,7 % anticuerpos anti-HLA clase II.

El 50 % de los pacientes sensibilizados con anticuerpos anti-HLA clase I y II habían recibido entre 1 y 5 transfusiones, pero no existió relación estadísticamente significativa entre la especificidad del anticuerpo anti-HLA y el número de transfusiones ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Relación entre la presencia de anticuerpos anti-HLA y factores predisponentes en pacientes en espera de trasplante renal

FACTOR	No.	Casos (n)	Anti-HLA clase I		Anti-HLA clase II		p
			n	%	n	%	
Transfusiones sanguíneas	1-5	422	192	62,3	158	61,7	0.6828
	6-10	61	35	11,4	27	10,5	0.9843
	+ 10	46	27	8,8	20	7,8	0.9295
	Ninguna	175	54	17,5	51	19,9	0.3875
	Total	704	308	100	256	100	
Embarazos	1	58	25	22,1	20	22,0	0.8218
	2-5	140	70	62,0	58	63,7	0.3215
	+5	7	6	5,3	4	4,4	0.8356
	Ninguno	23	12	10,6	9	9,9	0.8961
	Total	228	113	100	91	100	
Trasplantes previos	1	145	85	23,0	74	25,3	0.5650
	2	10	6	1,6	5	1,7	0.8228
	Ninguno	681	279	75,4	214	73,0	0.5458
	Total	836	370	100	293	100	

En relación con el número de embarazos, el mayor porcentaje de mujeres sensibilizadas habían tenido entre 2 y 5 gestaciones. De las 21 pacientes que no reportaron embarazos, solo una no tenía ninguno de los otros dos eventos sensibilizantes más frecuentes (trasplantes previos o transfusiones). No se encontró relación estadísticamente significativa entre la especificidad del anticuerpo y el número de embarazos ([tabla 2](#)).

En cuanto al número de trasplantes previos se apreció que casi el 70 % de los pacientes no habían recibido trasplante con anterioridad y no se estableció predominio significativo de anticuerpos anti-HLA I o II en estos pacientes.

De los 155 pacientes con el antecedente de haber recibido trasplantes renales previos, 145 habían sido trasplantados en una sola ocasión y de ellos 47 (32,4 %) no estaban sensibilizados, mientras que solo en 2 (20 %) de los 10 que habían recibido dos trasplantes renales previos no fueron detectados anticuerpos anti-HLA ([tabla 2](#)).

Porcentaje de reactividad frente a un panel (PRA) por ELISA

El 84,6 % de los pacientes sensibilizados tenían un PRA superior al 20 % y de ellos, el 40,4 % estaban hipersensibilizados, con predominio del sexo masculino aunque no de manera estadísticamente significativa.

Todas las mujeres de este grupo presentaban una sensibilización por encima del 20 % con anticuerpos anti-HLA clase I, al igual que cerca del 90 % de los hombres. En el caso del PRA anti-HLA clase II fue mayor el número de pacientes masculinos sensibilizados e hipersensibilizados (figura).

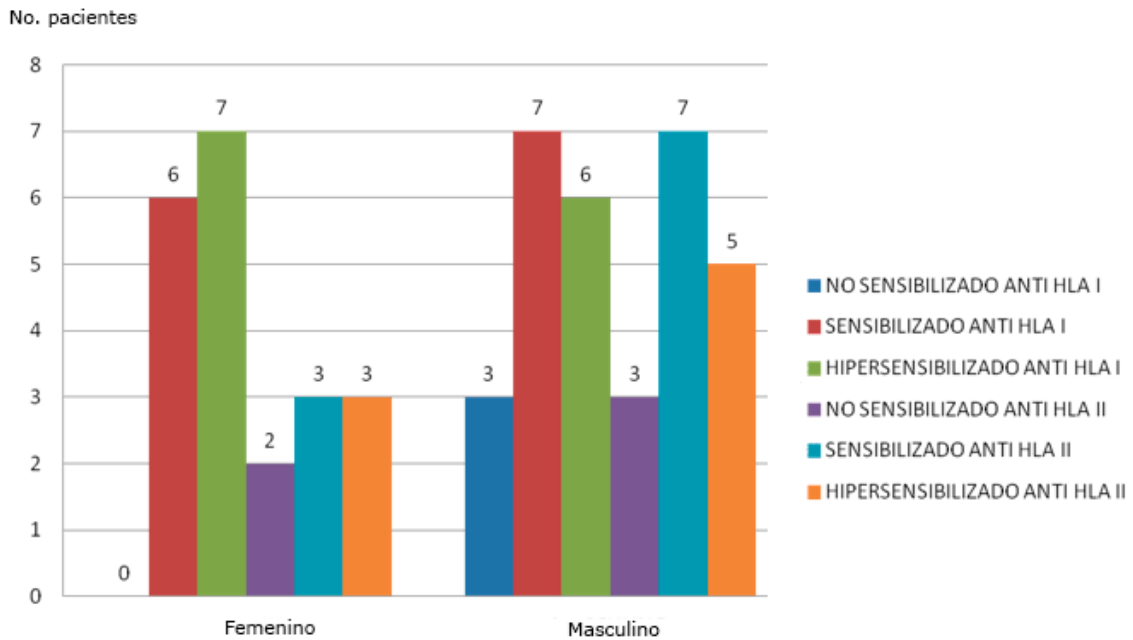


Fig. Porcentaje de sensibilización con anticuerpos anti-HLA I y II por sexo de los pacientes en lista de espera para trasplante renal.

En cuanto a especificidades de los anticuerpos anti-HLA clase I, las tres más frecuentes fueron contra HLA B59, B67 y B63. En el caso de los anticuerpos anti-HLA clase II los más frecuentes fueron contra los antígenos HLA DR14, DQ8, DR17, DR12, DR4 y DR1 (tabla 3).

Tabla 3. Especificidades más frecuentes de los anticuerpos anti-HLA clase I y II en los pacientes en lista de espera para trasplante renal

Anticuerpos anti-HLA clase I			Anticuerpos anti-HLA clase II		
Tipo HLA.S(BM)	Pacientes (n = 29)	%	Tipo HLA.S(BM)	Pacientes (n = 23)	%
B59 (B*59), B67(B*67)	28	96,5	DR14(DRB1*14)	17	73,9
B63(B*15)	27	93,1	DQ8(DQB1*03:02)	14	60,9
Cw14(Cw*14)	26	89,6	DR17 (DRB1*03:01), DR12(DRB1*12), DR4(DRB1*04), DR1(DRB1*01)	10	43,5
B76(B*15)	25	86,2	DR13(DRB1*13)	8	34,8
A80(A*80), B72(B*15), B81(B*81), Cw18(Cw*18)	24	82,7	DR18(DRB1*03:02)	4	17,4
A6602(A*66), A69(A*69), A34(A*34), B50(B*50), B52 (B*52), B73(B*73)	22	75,9	DR16(DRB1*16), DQ9 (DQB1*03:03), DR10(DRB1*10), DR7(DRB1*07), DR9(DRB1*09), DR11(DRB1*11), DR52(DRB3*01/ DRB3*02/ DRB3*03)	3	13,0
A36(A*36), B54(B*54), B75(B*75), B82(B*82)	19	65,5	DQ5(DQB1*05), DQ2(DQB1*02), DQ4(DQB1*04), DR8(DRB1*08)	2	8,7

S(BM): Serológico (Biología molecular)

DISCUSIÓN

Detección de anticuerpos anti-HLA

Existe un estudio previo en nuestro país acerca de los valores del PRA en los pacientes en espera de trasplante renal, en que el sexo masculino correspondió a la mitad de la muestra estudiada⁶, lo que difiere de lo encontrado en el presente estudio en el que hay un predominio del sexo masculino. Sin embargo, el promedio de edad entre ambas investigaciones fue similar.

Diversos autores reportan diferentes grados de sensibilización en poblaciones similares a la encontrada; entre ellos, Toledo R *et al*, que comunica el 5,8 % de inmunización.⁷ Otros han referido grados de sensibilización hasta del 57 %, ⁸ aunque la mayoría plantea que aproximadamente del 30 al 35 % y alrededor del 33 % de los individuos expuestos a eventos sensibilizantes producen anticuerpos anti-HLA.^{2, 8} La población estudiada se encuentra altamente sensibilizada, pues a poco más de la mitad de los pacientes pesquisados les fueron detectados anticuerpos anti-HLA, lo que constituye un factor de riesgo para futuros trasplantes.

A diferencia de lo reportado en la literatura,⁷ no se estableció relación entre el sexo y la sensibilización, la que tampoco fue establecida en el estudio más reciente de Brito García *et al.*⁶

En investigaciones anteriores realizadas en Cuba se han reportado el 80 y el 46,9 % de sensibilización en pacientes en espera de trasplante renal; ⁶ el último valor no se aleja mucho de la sensibilización de alrededor del 51 % detectado en este estudio. Desde la década de 1980 hasta nuestros días el porcentaje de pacientes sensibilizados ha disminuido, lo que se plantea se deba al uso de la eritropoyetina humana recombinante como alternativa a las transfusiones.⁶

La pequeña diferencia de valores porcentuales entre esta investigación y la de Brito García *et al.*, ⁶ probablemente se deba a la utilización de métodos de determinación diferentes, ELISA y CDC; esta última solo detecta anticuerpos citotóxicos (fijadores de complemento).

El ELISA tiene como ventaja sobre el CDC que detecta anticuerpos citotóxicos y no citotóxicos,^{1, 3} o sea, es capaz de identificar un anticuerpo contra un antígeno HLA que funcionalmente y por medio de la activación del complemento no es capaz de destruir la célula (anticuerpos no citotóxicos), pero que son relevantes pues se ha descubierto relación entre ellos y el rechazo y pérdida del injerto renal.⁹ Además, el ELISA es más sensible pues puede detectar anticuerpos en bajos títulos,^{4, 10} lo cual también explicaría la mayor positividad por esta prueba.

Algunos autores refieren mayor asociación entre los anticuerpos anti-HLA clase II o la combinación de anti-HLA clase I/II con mayor riesgo de pérdida del injerto y muerte del paciente,¹¹ y de los pacientes sensibilizados más de la mitad presentaron anticuerpos anti-HLA I/II y cerca del 12 % solo anticuerpos anti-HLA II.

Entre los eventos sensibilizantes descritos en la literatura se reportan las transfusiones, los embarazos y los abortos, los trasplantes previos y las infecciones.^{2,10}

La transfusión funciona más como evento inmunizante, en la medida en que se reitere con distintos donantes en un mismo paciente.⁷ Puesto que la mitad de los pacientes estudiados solo había recibido entre 1 y 5 transfusiones, se sugiere que no es necesaria una gran cantidad de transfusiones para sensibilizarse, a diferencia de lo planteado en la literatura.⁷

Cerca de la mitad de los hombres sensibilizados con anticuerpos anti-HLA clase I mostraron como único evento sensibilizante a la trasfusión, lo que ratifica la idea de esta como evento sensibilizante de importancia.

Como dato a destacar, existieron pacientes masculinos sin antecedentes de trasplante previo ni transfusiones, que se encontraban sensibilizados con anticuerpos anti-HLA clase I (n = 33) o anticuerpos anti-HLA clase II (n = 6), lo que sugiere que estos pueden haberse sensibilizado con eventos menos frecuentes como: infecciones, enfermedades autoinmunes, estar mucho tiempo sometidos a diálisis, vacunas u otras causas menos conocidas.²

Al igual que con las transfusiones sanguíneas existe una relación directamente proporcional entre el número de embarazos y la sensibilización,⁷ pero no se necesita que estos sean más de 5, pues la mayoría de las pacientes que se encontraban sensibilizadas habían tenido entre 2 y 5 gestaciones. Algo importante a considerar es el número de interrupciones del embarazo,⁷ en ocasiones menos valoradas. Por otro lado, en nuestro medio son muy frecuentes las regulaciones

menstruales, las que han resultado ser altamente sensibilizantes para la producción de anticuerpos anti-HLA, por lo que corresponde realizar una alerta al respecto.¹²

Otro de los eventos sensibilizantes estudiados fueron los trasplantes renales previos, considerado un factor de riesgo para el rechazo agudo.³ Algunos autores reportan que la proporción de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-HLA después de un trasplante renal puede variar entre el 12 y el 60 %.¹⁰ En Estados Unidos, el 63 % de los receptores que van a un segundo trasplante tienen un PRA mayor del 60 %, adquirido por transfusiones previas o por trasplante anterior.¹³ En la muestra estudiada la sensibilización en los pacientes con el antecedente de un trasplante renal fue cerca del 70 %, lo que no difiere de lo reportado en la literatura.

Un elevado número de pacientes (80 %) con antecedente de dos trasplantes renales previos se encontraban sensibilizados. Lamentablemente, no se cuenta con datos acerca de cuál es el porcentaje de sensibilización después de un segundo trasplante renal, aunque son de esperar altas cifras de PRA.¹⁴

Los trasplantes renales previos no constituyeron un factor de riesgo sensibilizante frecuente en la muestra estudiada, a diferencia de lo reportado en la literatura, pues las dos terceras partes de los pacientes no presentaron dicho antecedente.

Se debe puntualizar que entre los pacientes estudiados no existió ningún caso con más de dos trasplantes renales, o sea, que estuviera rechazando el tercer riñón trasplantado y estuviera en espera de otro trasplante renal y no encontramos antecedentes en la literatura consultada en nuestro medio.

Los resultados obtenidos confirman la importancia de buscar la mayor compatibilidad posible entre el donante y el receptor desde el primer trasplante renal pues las posibilidades de supervivencia de cada nuevo injerto renal son menores.

Porcentaje de reactividad frente a células de un panel por ELISA

Aunque por lo reducido del número de pacientes (n = 52) al que se le realizó el PRA por ELISA el resultado no se puede extrapolar al resto de la población, por no ser una muestra representativa de todos los enfermos en espera de trasplante renal, sí cabe señalar que el elevado porcentaje de pacientes (84,6 %) con un grado de sensibilización por encima del 20 %, lo que no es de buen pronóstico.

Según algunos autores, una prueba cruzada virtual positiva indica una probabilidad del 55 % de rechazo agudo mediado por anticuerpos y detectado por biopsia, en el primer año, frente a una probabilidad de 5 % en el caso de prueba cruzada virtual negativa, y estos pacientes verán su supervivencia reducida en el 20 % a los 5 años.^{1,3}

El que en las mujeres se encontrara un mayor grado de sensibilización para anticuerpos anti-HLA (en este caso tipo I) que en los hombres, se corresponde con lo que se reporta en la literatura⁷ y puede tener dos explicaciones: primera, la mayor reactividad inmunológica del sexo femenino contra los antígenos HLA debido a que los estrógenos son inmunopotenciadores, lo que permite que las mujeres muestren mejores respuestas inmunológicas que los hombres, son más susceptibles a las enfermedades autoinmunes; y segundo, la mujer puede tener otros estímulos inmunológicos por los cuales es posible formar anticuerpos, por ejemplo, abortos y embarazos.⁷

Sin embargo, resultó un hallazgo que fuera el sexo masculino el predominante con anticuerpos anti-HLA clase II, aunque como se planteó anteriormente, estos no son resultados concluyentes.

Conocer las especificidades de los anticuerpos anti-HLA es otra de las ventajas que ofrece este estudio; lo cual permite, en el caso de los pacientes sensibilizados e hipersensibilizados, conocer de antemano qué antígenos evitar en el órgano trasplantado y de esta forma asegurar una mayor supervivencia del injerto en estos pacientes.

Según la clasificación de Rodey para la especificidad de los anticuerpos anti-HLA clase I, se considera que un antígeno es privado cuando la reactividad de los anticuerpos anti-HLA clase I del suero del paciente puede ser demostrada contra un solo antígeno dentro de un grupo de los 8 grandes grupos CREG, o sea, entre familias de antígenos relacionados estructuralmente y por lo tanto, con reactividad cruzada entre ellos. Los antígenos públicos son aquellos en los que se demuestra que la especificidad de los anticuerpos es contra dos o más antígenos dentro de un mismo grupo CREG.¹⁵

Las especificidades de los anticuerpos anti-HLA clase I más frecuentes en los pacientes estudiados fueron contra los llamados antígenos públicos de los grupos CREG, lo que se corresponde con la literatura consultada.¹⁵

Esto es de importancia pues se pudiera, en vez de buscar la compatibilidad por variante alélica de HLA, buscar la compatibilidad por grupos CREG. Si donante y receptor no son HLA idénticos en un locus pero si ambas variantes de HLA I se encuentran en el mismo grupo CREG, es menos probable que el receptor se sensibilice contra la variante alélica del injerto debido a la relación estructural. Esto amplía las posibilidades de encontrar donantes compatibles.

En un estudio realizado por Morera-Barrios *et al*, se demostró una alta frecuencia del gen HLA A2 en la población cubana,¹⁶ lo que explicaría la frecuencia tan baja de aloanticuerpos contra esta especificidad detectados en este estudio.

Un elevado número de pacientes (96,5 %) a los que se le realizó el PRA anti-HLA clase I presentó anticuerpos anti-HLA B (HLA B59 y B67, específicamente).

En general, la especificidad contra DR fue la más frecuente entre los pacientes a quienes se les realizó el PRA para anticuerpos anti-HLA II, con una elevada presencia (más del 70 %) de anticuerpos frente a DR14.

Hasta el momento no se cuenta con datos de la relación entre especificidad del anticuerpo y supervivencia del trasplante renal en nuestro medio o a nivel mundial. Las especificidades encontradas en este estudio apoyan lo planteado en la literatura, que independientemente del tipo de inmunosupresión que se utilice, la existencia de compatibilidad HLA es un factor que influye sensiblemente en la supervivencia del injerto a mediano y largo plazo en todo tipo de receptores, pero no resulta homogéneo para los diferentes locus del sistema HLA.⁵

La existencia de compatibilidad en el locus DR ha demostrado la mayor influencia en dicho parámetro, seguido de la compatibilidad en el locus B. La compatibilidad en el locus A prácticamente no influye en la supervivencia del injerto (aunque puede tener importancia a la hora de evaluar el riesgo de sensibilización tras la pérdida del injerto si el receptor es A2 negativo y el primer injerto A2 positivo).⁵

En este estudio, la especificidad más frecuente de los anticuerpos fue contra los locus HLA B y HLA DR, lo que concuerda con lo sugerido por algunos autores de intentar conseguir una elevada compatibilidad en el locus DR y secundariamente en el B. Aunque en los últimos años, con las nuevas metodologías han aparecido evidencias acerca de la importancia del locus DP y DQ en la supervivencia del injerto y el pronóstico del trasplante renal.⁵

Sin dudas, la introducción de la determinación del PRA por la técnica de ELISA abre nuevas oportunidades al mejoramiento de la caracterización de los anticuerpos anti-HLA específicos en los pacientes en espera de trasplante renal en Cuba. Es necesario disminuir el grado de sensibilización de los pacientes y buscar un mecanismo para lograr una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor y de esta forma aumentar las posibilidades de trasplante renal de los receptores e incrementar la supervivencia del injerto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ercilla MG, Martorell J. Estudio inmunológico de la pareja donante-receptor. *Nefrología*. 2010; 30(Suppl. 2):60-70. doi: 10.3265/Nefrología.pre2010.Nov.10692.
2. de Leo Cervantes C. Histocompatibility tests in a transplantation program. *Rev Invest Clin*. 2005 Mar-Apr; 57(2):142-6.
3. Aguado García JM, Crespo Barrio M, Morales Cerdán JM. Rechazo agudo celular y rechazo agudo humoral. En: Arias M, Campisto I JM, Morales JM (editores). *Manual de Trasplante renal*. 2nd ed. Madrid: Pfizer; 2011. p. 111-26.
4. Tait BD, Susal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, ClaasFHJ, et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation. 2013 Jan 15; 95(1):19-47. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a19cc.
5. Ruiz San Millán J, Arias Rodríguez M, López Hoyos M, Pastor Martínez J. Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología al día* [Internet]. 2 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 04/12/2012 [cited 2014 Oct 24]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrología.2010.pub1.ed80.chapter2837>.
6. Brito García A, Gutiérrez García F, Trujillo Álvarez Y, Peña Fresneda N, Barbería Torres D, Díaz Báez N. Anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012; 28(3):275-81.
7. Toledo R, Alvarez I, Bengochea M. Análisis de anticuerpos Anti HLA en 7 poblaciones de insuficientes renales crónicos en lista de espera para trasplante renal. *Rev Urug Patol Clín*. 2002; 34:13-21.
8. Valenzuela NM, Reed EF. Antibodies in Transplantation: The Effects of HLA and Non- HLA Antibody Binding and Mechanisms of Injury. In: Valenzuela NM, Reed EF. *Transplantation Immunology. Methods and Protocols*. 2nd ed. New York: Human Press; 2013. p. 41-70.

9. Tinckam K. Histocompatibility methods. *Transplant Rev (Orlando)*. 2009 Apr; 23(2):80-93. doi: 10.1016/j.trre.2009.01.001.
10. British Society for Histocompatibility & Immunogenetics, British Transplantation Society. Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation. 2012. (citado Abril 25, 2014). Disponible en: <http://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/A6.pdf>
11. Fidler SJ, Irish AB, Lim W, Ferrari P, Witt CS, Christiansen FT. Pre-transplant donor specific anti-HLA antibody is associated with antibody-mediated rejection, progressive graft dysfunction and patient death. *Transpl Immunol*. 2013 Jun; 28(4):148-53.
12. Alfonso Valdés ME, Muñiz E, Bencomo Hernández A, López de Roux MR, Cruz Tamayo F, Morera Barrios LM. et al . Aloanticuerpos contra células sanguíneas en embarazadas nulíparas antes y después de abortos provocados. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]*. 2008 Ago [citado 2014 Sep 12]; 24(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200007&lng=es.
13. Figueroa P. Manejo y Método del Estudio del Paciente Sensibilizado. *Medwave* 2001 Jul; 1(07):e3433 doi: 10.5867/medwave.2001.07.3433.
14. Lair D, Coupel S, Giral M, Hourmant M, Karam G, Usal C, *et al*. The effect of a first kidney transplant on a subsequent transplant outcome: an experimental and clinical study. *Kidney Int*. 2005 Jun; 67(6):2368-75.
15. Rodey GE, Neylan JF, Whelchel JD, Revels KW, Bray RA. Epitope specificity of HLA class I alloantibodies. I. Frequency analysis of antibodies to private versus public specificities in potential transplant recipients. *Hum Immunol*. 1994 Apr; 39(4):272-80.
16. Morera Barrios LM, García Ustariz RC, García García MA, Díaz Báez N, Lam Díaz RM, et al. Frecuencia fenotípica y génica de los antígenos HLA en una muestra de la población cubana. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]*. 2005 Dic [citado 2014 Sep 12]; 21(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300005&lng=es.

Recibido: Octubre 30, 2014

Aceptado: Diciembre 01, 2014

Dra. Lelyem Marcell Rodríguez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu