

Actualidad y perspectivas del HLA en el trasplante renal

Actual situation and perspectives of HLA typing in renal transplant

Domingo Chang Dávila ^{1,a}

RESUMEN

La introducción de la compatibilidad en los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en la selección de los injertos para trasplante renal ha mejorado la sobrevida y el pronóstico del órgano trasplantado, a corto y largo plazo. Sin embargo, recientes observaciones sugieren que la importancia relativa de los HLA ha disminuido en décadas recientes. Posibles explicaciones para este fenómeno incluyen la reciente utilización de terapias inmunosupresoras más potentes, una mayor importancia relativa de antígenos no HLA y factores no inmunológicos.

PALABRAS CLAVE: Trasplante de Riñón, complejo mayor de histocompatibilidad, supervivencia de injerto. (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

The introduction of compatibility tests for human leukocyte antigens (HLA) in the selection of donors for renal transplant has improved the survival and the prognosis of the transplant itself at both short and long-term periods of time. However, recent observations suggest less importance of HLA typing. Possible explanations for this phenomenon include the recent utilization of more potent immunosuppressive therapies, a greater importance of non HLA antigens, and non immunologic factors.

KEYWORDS: Kidney transplantation, human leukocytes antigens, allograft. (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción inicial del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) por Dausset en 1962 (1) y el temprano reconocimiento de su importancia en los trasplantes alogénicos (2,3) el rol de los HLA y su peso relativo en la enfermedad por rechazo de Injerto han variado.

Numerosos reportes coinciden en que la sobrevida de los injertos se ha incrementado progresivamente desde las últimas décadas del siglo pasado (4); dicho éxito es atribuible en gran medida a un mejor entendimiento de los procesos inmunológicos, como el rechazo mediado

por anticuerpos (RMA). En cuanto al trasplante renal, la asignación de injertos basada en la concordancia de los HLA ha mostrado mejorar el pronóstico del órgano injertado a corto (5) y a largo plazo (6,7).

Por otro lado, algunos reportes han sugerido que la importancia relativa del HLA en los trasplantes renales alogénicos ha disminuido en los últimos años (8). Esta observación puede explicarse por la implementación de terapias inmunosupresoras más potentes (9), las modificaciones en los criterios de selección del donador (10) y la importancia emergente de procesos inmunológicos distintos a los relacionados al HLA (11).

¹ Servicio de Nefrología, Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

^a Médico Residente de Nefrología

CONTRIBUCIÓN ESPECIAL / SPECIAL CONTRIBUTION

Esta potencial disminución del énfasis en la concordancia total del HLA (“perfect matching”) en la selección y asignación del injerto renal podría permitir, además, una disponibilidad y asignación más amplias y equitativas de un recurso que es tan valioso como escaso (9,12).

EL HLA Y EL TRASPLANTE RENAL

Entre las opciones terapéuticas disponibles para una persona en enfermedad crónica terminal, el trasplante renal ha probado presentar beneficios en términos tanto de mortalidad como de calidad de vida y costos (13) respecto de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en todos los grupos etarios (14). Reportes locales y nacionales han sido consistentes con estos hallazgos (15); aunque la pertinencia económica de dicha intervención en nuestro país debe ser aún valorada (16).

a) Impacto del HLA en el trasplante renal

En virtud de la escasez de donantes de órganos y la poca posibilidad de que la oferta de los mismos pueda cubrir la demanda existente (12), se ha buscado a lo largo de los años la manera de reducir la tasa de pérdidas de injertos identificando los factores de riesgo más importantes o mejorando paulatinamente las estrategias de inmunosupresión. El riesgo de perder un riñón injertado es usualmente catalogado como temprano o tardío y la presencia de anticuerpos específicos HLA ha sido asociada con ambos, en varios estudios.

El primer reporte de la Red Americana para donación de Órganos (UNOS, United Network for Organ Sharing) (17), un programa estadounidense establecido para promover la asignación nacional de órganos en base al HLA compatible, evaluó el impacto de la inclusión del HLA como estándar en el trasplante renal. La supervivencia del injerto a 10 años de los pacientes receptores de órganos compatibles fue 52%, comparada con 37% observado en pacientes receptores de órganos no compatibles o no perfectamente compatibles (1 o más *mismatches*).

Según un reporte del 2008 basado en las bases de datos del Organ Procurement Transplant Network / Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), el organismo encargado del registro de los receptores de órganos en los Estados Unidos, la supervivencia a 5 años de los receptores de injertos renales con 0 y 6 *mismatches* fue 88 y 79% en donador vivo, y 75 y 66% en donante cadavérico; respectivamente.

Otro estudio evaluó la relación entre rechazo temprano del injerto renal (en el primer año) y la presencia de anticuerpos anti HLA; el riesgo de falla de injerto fue el doble (6,6 vs 3,3 %) entre pacientes con presencia de anticuerpos o que los desarrollaban de *novo* (5).

La presencia de anticuerpos anti HLA ha sido relacionada de manera consistente también con la falla crónica de injerto (17); aunque los beneficios (los de la mejor compatibilidad a través del HLA parecen perderse en casos de isquemia fría prolongados (18). Estas observaciones sugieren que el intercambio de riñones de cadáver entre los centros de trasplante para obtener injertos con una mejor compatibilidad HLA puede mejorar la tasa de éxito del trasplante renal.

Existe un efecto significativo y clínicamente importante entre la compatibilidad HLA del injerto y las tasa de supervivencia ($p < 0,0001$). Diez años después del trasplante, la tasa de supervivencia del injerto de primeros trasplantes de riñón de cadáver con un *mismatch* completo (*mismatch* 6 HLA-A + B + DR) fue 17% menor que la de los injertos con ningún *mismatch*. Durante el primer año después del trasplante, el HLA-DR locus clase II tuvo un impacto más fuerte que el de clase I HLA-A y HLA-B (19).

b) Tendencia a la reducción del énfasis en la importancia del HLA

Si bien es cierto que los resultados publicados por Takemoto (17) procedentes del primer reporte de UNOS en el año 2000, mostraron una diferencia de mortalidad a favor de la asignación de injertos HLA compatibles, los autores encontraron que, aparte de los riñones con cero *mismatches*, la importancia de la compatibilidad HLA había disminuido en el tiempo. Por tal motivo, el programa había pasado de una compatibilidad “*match* de 6 antígenos” a “cero *mismatches*”.

Su X. et al (8) analizaron la importancia relativa de factores inmunológicos y no inmunológicos en la vida media de más de 33 000 pacientes con injertos renales cadavéricos. Se encontró que la carga relativa de la incompatibilidad HLA había disminuido progresivamente entre 1995 y 1998: El primer año se encontró que sólo 3 *mismatch* de HLA incrementaban el riesgo de falla de injerto. El segundo año (1996) ya se requería tener entre 3 y 4 *mismatch* para alcanzar una diferencia significativa en mortalidad comparado con los pacientes HLA compatibles. Los años cuarto y

quinto se requirió de 5 y 6 *mismatch* para hallar una diferencia en el riesgo. Sin embargo, los factores no inmunológicos como edad del donante y el tiempo de isquemia fría mantuvieron su impacto relativo en los resultados de manera constante en el tiempo.

Estas observaciones cuestionan las importancias absoluta y relativa del HLA en la sobrevida del injerto en el mediano y largo plazo (20). Esta discusión cobra valor en población como la nuestra donde los sistemas de asignación de órganos dan un valor relativo muy alto al HLA en desmedro de otros factores que por las características demográficas y socioeconómicas limita el acceso a estos órganos.

FACTORES RELACIONADOS CON LA DECLINACIÓN PROGRESIVA DEL IMPACTO DEL HLA EN EL PRONÓSTICO DE LOS INJERTOS RENALES

1) *Terapia inmunosupresora*

El desarrollo de potentes agentes inmunosupresores tanto en la fase de inducción post trasplante como en la etapa de mantenimiento (21) ha permitido el descenso drástico de los episodios de rechazo agudo (definido como episodios antes del año de trasplante) en la mayoría de centros de trasplante en las últimas décadas (9).

2) *Antígenos no HLA*

El rechazo y falla del injerto por causas inmunológicas pueden estar relacionados al desarrollo de antígenos diferentes al HLA. Los anticuerpos de cadena A relacionados al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC class I-related chain A, MICA) (22) y los anticuerpos contra el cromosoma Y (23), han sido relacionados como potenciales coadyuvantes en el desarrollo del rechazo agudo y pérdida del injerto renal.

3) *Factores no inmunológicos*

De acuerdo a las observaciones de Su et al (8) factores no inmunológicos como la edad del donante y el tiempo de isquemia fría han conservado la magnitud de su impacto en los resultados de los trasplantes a través de los años.

IMPLICANCIAS DE LA REDUCCIÓN DEL ÉNFASIS DEL HLA EN EL TRASPLANTE RENAL

En el Perú los protocolos de asignación de riñones de donadores cadavéricos enfatizan la presencia de anticuerpos HLA, entre otras variables (tiempo de espera, población pediátrica, comorbilidades, etc.). Muchos pacientes catalogados como “altamente sensibilizados” tienen pocas posibilidades de recibir un injerto renal o su tiempo de espera es desproporcionalmente elevado (9).

Como se ha expuesto, existe evidencia de que la importancia relativa de los antígenos HLA ha ido disminuyendo progresivamente, y sólo parecen mantener un impacto significativo cuando el *mismatch* involucra los 6 alelos estudiados o cuando el tiempo de isquemia fría es extremadamente alto debido a la necesidad de transportar el órgano grandes distancias, situación que de momento no sucede en el Perú; pero que de darse de manera regular y considerando las condiciones geográficas adversas de nuestro país podría cobrar relevancia (24).

El llamado de énfasis en los anticuerpos HLA podría permitir un replanteamiento de los algoritmos de asignación de órganos y por tanto una mayor disponibilidad de los mismos, con incrementos aceptables en las tasas de falla y rechazo de injerto.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia consistente en que el impacto relativo de la “compatibilidad perfecta” de los antígenos HLA entre donador y receptor de injertos renales está disminuyendo. Se ha sugerido en múltiples estudios, además, que un replanteamiento de los algoritmos de asignación, consecuente con dichas observaciones, propiciaría una mayor disponibilidad y una distribución más equitativa de los órganos trasplantados.

Declaración de conflictos de intereses:

El autor declara no tener conflicto de interés respecto de la presente publicación.

Correspondencia:

Domingo Chang
Departamento de Medicina, Servicio de Nefrología.
Hospital Nacional Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado 262 – San Martín de Porres
Telef: 976194967
domingo.chang.d@upch.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dausset J. The challenge of the early days of human histocompatibility. *Immunogenetics*. 1980; 10(1):1–5.
2. Morris PJ, Ting A, Stocker J. Leukocyte antigens in renal transplantation. 1. The paradox of blood transfusions in renal transplantation. *Med J Aust*. 1968; 2(24):1088–90.
3. Ting A, Williams KA, Morris PJ. HLA-DR matching and B-cell crossmatching in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1980; 12(3):495–501.
4. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342(9):605–12.
5. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant*. 2004; 4(3):438–43.
6. Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Sutherland DE, et al. Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation*. 1993; 55(5):993–5.
7. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1993; 55(4):752–756; discussion 756–757.
8. Su X, Zenios SA, Chakkerla H, Milford EL, Chertow GM. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4(9):1501–8.
9. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2014; 14 (Suppl 1):11–44.
10. Sellers MT, Velidedeoglu E, Bloom RD, Grossman RA, Markmann JW, Naji A, et al. Expanded-criteria donor kidneys: a single-center clinical and short-term financial analysis--cause for concern in retransplantation. *Transplantation*. 2004; 78(11):1670–5.
11. Zwirner NW, Marcos CY, Mirbaha F, Zou Y, Stastny P. Identification of MICA as a new polymorphic alloantigen recognized by antibodies in sera of organ transplant recipients. *Hum Immunol*. 2000;61(9):917–24.
12. Evans RW, Orians CE, Ascher NL. The potential supply of organ donors. An assessment of the efficacy of organ procurement efforts in the United States. *JAMA*. 1992; 267(2):239–46.
13. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(2):471–80.
14. Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM, McDonald RA, Warady BA, Brandt JR, et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008; 8(12):2600–6.
15. Cieza-Zevallos J, Bernuy-Hurtado J, Zegarra-Montes L, Ortiz-Soriano V, León-Rabanal C. Supervivencia en terapias de reemplazo renal dentro de un concepto integral de oferta de servicios públicos en el Perú, periodo 2008 y 2012. *Acta Médica Peru*. 2013; 30(4):80–5.
16. Loza-Concha RE, Quispe AM. Cost utility of renal transplant vs. hemodialysis in the treatment of end stage chronic kidney failure in a Peruvian hospital. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(3):432–9.
17. Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantation. *N Engl J Med*. 2000; 343(15):1078–84.
18. Lee CM, Carter JT, Alfrey EJ, Ascher NL, Roberts JP, Freise CE. Prolonged cold ischemia time obviates the benefits of 0 HLA mismatches in renal transplantation. *Arch Surg*. 2000; 135(9):1016–1019; discussion 1019–1020.
19. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet*. 1999;1(3):334–42.
20. Hiesse C, Pessione F, Houssin D. The case to abandon human leukocyte antigen matching for kidney allocation: would it be wise to throw out the baby with the bathwater? *Transplantation*. 2004; 77(4):623–6.
21. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004; 351(26):2715–29.
22. Zou Y, Stastny P, Süsal C, Döhler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med*. 2007; 357(13):1293–300.
23. Gratwohl A, Döhler B, Stern M, Opelz G. H-Y as a minor histocompatibility antigen in kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2008; 372(9632):49–53.
24. Zegarra-Montes L. Trasplante renal en el Ministerio de Salud (MINSa) a propósito del programa piloto en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Urol*. 2009; XVIII: 61-67.

Recibido: 22/11/2014

Aceptado: 15/03/2016