

**IMPACTO DE LA HISTOCOMPATIBILIDAD HLA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL
POSTRASPLANTE EN RECEPTORES DE RIÑÓN EN COLOMBIA:
¿REALMENTE IMPORTA EL MATCH?**

JHON ROGER MARTIN GONZÁLEZ

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL
BOGOTÁ D.C.
2017

**IMPACTO DE LA HISTOCOMPATIBILIDAD HLA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL
POSTRASPLANTE EN RECEPTORES DE RIÑÓN EN COLOMBIA:
¿REALMENTE IMPORTA EL MATCH?**

JHON ROGER MARTIN GONZÁLEZ

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en Cirugía General

Tutor: Profesor Guihovany Alberto García Casilimas, Cirujano General, Docente de Cirugía General, Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia.
Tutor metodológico: Profesor Eyner Lozano Marquez, Cirujano de Trasplantes, Profesor Titular Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL
BOGOTÁ D.C. 2017

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad Nacional de Colombia no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

CONTENIDO

1. Presentación (Estado del Arte)
2. Problema Científico y Justificación
3. Pregunta de Investigación
4. Objetivos
5. Enfoque Metodológico e Intervenciones
6. Resultados
7. Discusión
8. Conclusiones
9. Conflictos de interés
10. Bibliografía

1. PRESENTACIÓN

IMPACTO DE LA HISTOCOMPATIBILIDAD HLA SOBRE LA FUNCIÓN RENAL POSTRASPLANTE EN RECEPTORES DE RIÑÓN EN COLOMBIA: ¿REALMENTE IMPORTA EL MATCH?

INTRODUCCIÓN

Uno de los descubrimientos más relevantes en el campo de los trasplantes y en la inmunología en general ha sido el descubrimiento del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés). En humanos, la expresión del MHC se conoce como el Antígeno Leucocitario Humano (HLA por sus siglas en inglés) el cual se encuentra mapeado dentro del genoma humano en el brazo corto del cromosoma 6. Conocer el HLA de un donante y un receptor antes del trasplante se ha convertido en una práctica mundialmente aceptada ya que actualmente se conoce que la mayor carga de la respuesta inmunológica contra un órgano trasplantado está principalmente enfocada en los antígenos que expresan los genes codificados en esta región. Así mismo el desarrollo de anticuerpos después del trasplante contra los diferentes antígenos expresados en el HLA es un marcador importante para definir si existe o no un rechazo en curso y de esta forma predecir el pronóstico de un trasplante.

INVESTIGACIONES INICIALES

El advenimiento del trasplante renal finalizando los años 50 trajo consigo un aumento en las investigaciones en inmunología enfocadas en el HLA y su papel en el trasplante. Cuando Joseph Murray y David Hume de forma arriesgada comenzaron a hacer trasplantes renales en humanos (1,2), existían muy pocas bases científicas que respaldaran esta práctica, que en su momento era meramente experimental. Ensayos previos con trasplante de piel en modelos animales (3) e incluso los trasplantes renales que hasta el momento se habían realizado en modelos caninos (4) habían sobrevivido únicamente algunas días o semanas involucrando además una alta morbilidad para el receptor. Posteriormente fueron los experimentos en modelos murinos desarrollados por Peter Gorer y George Snell (5) los que empezaron a dilucidar la presencia de un sistema de compatibilidad entre donante y receptor y fue allí donde se empezó a plantear la idea de que dicho sistema indicaba si un injerto podía ser trasplantado o no; en sus inicios fue llamado “El sistema H-2”. Después de estos hallazgos hubo un consenso mundial en que probablemente en los humanos también debía existir un sistema H-2 que predijera el éxito o fracaso de un trasplante.

¿Existe un sistema H-2 en humanos?

Después de descubrir el sistema ABO (6) a través de múltiples estudios se entendió con claridad como una célula del linaje rojo tenía “antígenos” en su superficie los cuales podían ser detectados o no dependiente del tipo de sangre entre donante y receptor. En ese entonces hubo un hallazgo que llamó mucho la atención y fue el hecho de que los pacientes que habían sido politransfundidos, a pesar de recibir transfusiones siguiendo las leyes de la compatibilidad ABO comenzaban a presentar reacciones de rechazo. Lo anterior sugirió el postulado de que con el tiempo el receptor de sangre formaba anticuerpos de memoria. Dichos anticuerpos podrían venir de un linaje celular diferente al linaje rojo; así las cosas, fue Peter Miesher y sus colaboradores quienes primeramente iniciaron estudios enfocados en las células blancas (7). Simultáneamente, en Francia, Jean Dausset quien trabajaba en un banco de sangre, encontró que en 3 pacientes que presentaban reacciones adversas ante una transfusión, se habían formado anticuerpos de memoria provenientes de las células blancas; estos hallazgos lo llevaron a postular en 1958 el primer grupo de antígenos leucocitarios el cual fue llamado por el mismo Dausset como MAC (8). Por otra parte Johannes van Rood, quien también trabajaba en un banco de sangre pero en Holanda, también observó reacciones de aglutinación pero en mujeres embarazadas. Por lo anterior, Van Rood enfocó sus estudios en los anticuerpos que promovían la leucoaglutinación en el recién nacido (9). Además, fue el mismo Van Rood quien por primera vez introdujo un software de

computador para organizar y entender reacciones complejas de aglutinación postulando así la presencia de dos grupos nuevos de antígenos leucocitarios los cuales llamó 4a y 4b (10). Casi en el mismo año pero en la Universidad de Stanford-California se descubrió la presencia de los antígenos leucocitarios LA1 y LA2 descubiertos por Rose Payne, Walter Bodmer y Julia Bodmer (los dos últimos esposos) quienes estudiaban las reacciones de leucoaglutinación también en modelos con mujeres en gestación (11,12). Los descubrimientos anteriores (realizados en diferentes partes del mundo y de forma independiente) llevaron a una reunión internacional con el fin de unificar métodos, terminología y discutir hallazgos; fue así como en 1964 se organizó el primer "Histocompatibility Workshop" en la Universidad de Duke en Durhan-North Carolina (13). Allí, se dieron cuenta que cada grupo de investigación utilizaba técnicas de laboratorio diferentes entre las cuales se encontraban las pruebas de leucoaglutinación, el test de fijación de complemento, test de consumo indirecto de antiglobulina, los cultivos de linfocitos y el test de citotoxicidad de microlinfocitos (14). Con el tiempo y para 1965 las dos técnicas adoptadas a nivel mundial fueron las pruebas de leucoaglutinación y el test de citotoxicidad (15). Con estas dos técnicas avanzó mucha más la investigación en células blancas y en 1967, durante el tercer "Histocompatibility Workshop" llevado a cabo en Turín-Italia, se expusieron 11 antígenos leucocitarios diferentes recién descubiertos llegando a la conclusión de que todos estos antígenos pertenecían a un único sistema seguramente codificado por un locus específico (16). Por lo anterior y teniendo en cuenta la gran importancia de estos nuevos descubrimientos, la Organización Mundial de la Salud hizo un llamado para unificar la nomenclatura de los antígenos leucocitarios descritos hasta ese entonces. El nombre de HLA (Human Leukocyte Antigen) fue propuesto por Terasaki; de esta forma el primer antígeno postulado por Dausset fue renombrado como HLA2 y el antígeno postulado por Payne y los esposos Bodmers como HLA1 (17,18).

1967, el año del nacimiento del sistema HLA

Así las cosas, se considera que 1967 fue el año en el que se plantaron las bases del sistema HLA que hoy conocemos. Para este año ya se contaba con 13 antígenos diferentes y se sabía que todos estaban ubicados en un mismo locus (aún no se sabía cual). Así mismo, ya se contaba con una nomenclatura mundialmente unificada y las técnicas utilizadas en los diferentes laboratorios tanto en los Estados Unidos como en Europa estaban correctamente estandarizadas. En este mismo año se avanzaría otro paso más en la elucidación del sistema HLA. Gracias a los estudios de Flemming Kissmeyer-Nielsen se obtuvo la evidencia de que había por lo menos dos partes diferentes del sistema HLA; el loci A y el loci B (19) y hacia el año de 1970 en el cuarto "Histocompatibility Workshop" con la técnica de la microcitotoxicidad (la cual se había convertido en el gold-standard) ya se habían tipificado 27 antígenos leucocitarios diferentes algunos pertenecientes al loci A y otros al loci B como lo proponía Flemming (20,21). Las investigaciones continuaron y gracias al intercambio de sueros entre los diferentes laboratorios a nivel mundial por primera vez en 1975 se postuló una estrecha relación entre los diferentes antígenos HLA y la ubicación geográfica/racial de las muestras analizadas (22). Por ejemplo, se observó que el antígeno B8 que aparecía en todos los sueros de pacientes caucásicos variaba en frecuencia de aparición de un 30% en los escoceses a un 20% en franceses, un 10% en italianos y un 5% entre caucásicos del medio oriente. Esta estrecha relación geográfica y racial hizo posible que el sistema HLA se empezara a utilizar en pruebas de paternidad; esta sería la primera aplicación clínica del HLA diferente a los trasplantes (23,24).

Los "Histocompatibility Workshop" han continuado desde entonces. Se realiza uno cada 2 o 3 años con el fin de unificar información y estandarizar constantemente las técnicas de laboratorio (28). Dichas reuniones han logrado que el estudio del HLA avance a pasos agigantados. Los hallazgos más relevantes que desde entonces se han podido lograr han sido la identificación del HLA-C en Aarhus (25) y el HLA-DR en Oxford (26) siendo este último el locus más inmunogénico descubierto hasta el momento. En 1980 el Premio Nobel en Fisiología y Medicina fue otorgado a Jean Dausset, George Snell y Baruj Benacerraf, participantes activos de los Histocompatibility Workshos por sus hallazgos concernientes a las estructuras genéticamente determinadas que se encuentran en la superficie celular y regulan las reacciones inmunológicas (antígenos). En los años subsiguientes y

gracias al advenimiento del genoma y las técnicas con ADN se han logrado identificar hasta el día de hoy más de 5000 antígenos HLA.

¿Existe alguna relación entre el HLA y el desarrollo de enfermedades?

Desde 1970 se han estudiado pacientes con casi todas las enfermedades a los cuales se les ha tipificado el HLA con el fin de determinar la relación entre los antígenos leucocitarios y el origen de la enfermedad (29). A pesar de que inicialmente se relacionó el sistema HLA con más de 540 enfermedades, actualmente pocas asociaciones tienen impacto clínico; B27 está ampliamente relacionado con el diagnóstico de espondilitis anquilosante (30-31), DR52-DQ1 está estrechamente relacionado con la narcolepsia (32) y otras enfermedades con componente autoinmune están claramente asociados con la presencia de DR3 y DQ2 (29).

HISTOCOMPATIBILIDAD HLA Y TRASPLANTE

A pesar de que no se ha podido establecer una fuerte relación entre el sistema HLA y el desarrollo de las enfermedades, en los trasplantes los antígenos leucocitarios si han demostrado ser de suma importancia. Desde 1964 Terasaki et al en la Universidad de California en Los Ángeles comenzó a estudiar la relación entre la compatibilidad HLA y el pronóstico de los trasplantes renales (34,35). Como en ese entonces no eran muchos los trasplantes que se realizaban en los Estados Unidos, para poder conseguir un mayor número de pacientes trasplantados y que la muestra poblacional fuera representativa, se incluyeron trasplantes realizados en muchos lugares del mundo incluyendo Paris. Gracias a las observaciones iniciales de Terasaki en UCLA y de Dausset en Paris se logró establecer que era fundamental conocer la compatibilidad entre donante y receptor antes de realizar un trasplante. Fue así como en 1968 se publicó un trabajo en el cual se demostraba que la mayor sobrevivencia de un trasplante se lograba entre hermanos HLA-idénticos (36). Sin embargo, en estudio subsiguientes comenzó a observarse un patrón de comportamiento que desafiaba todos los postulados científicos que apoyaban la compatibilidad HLA. Terasaki observó que los trasplantes realizados con patrones de compatibilidad menores también tenían un buen pronóstico; tal vez los trasplantes realizados entre pacientes HLA-idénticos eran los que mejor resultados daban a largo plazo pero los realizados con menor compatibilidad también tenían muy buenos resultados. Es así como en 1970 dichos resultados salen a la luz (37) y estremecen la comunidad científica ya que dicho comportamiento iba en contra de los postulados, hasta el momento conocidos, sobre la importancia del HLA en el trasplante. A pesar de que toda la comunidad científica, especialmente la de Europa encabezada por Dausset quien quería demostrar que los trasplantes realizados con mala compatibilidad fallarían en cuestión de días o semanas, hubo un estudio publicado en 1978 por Peter J. Morris en el cual expuso los resultados de un trabajo de trasplantes realizados con donantes cadavéricos mostrando la sobrevivencia de los injertos renales a 3 meses. En este momento se evidenció que incluso los pacientes que no compartían ningún HLA-DR podían sobrevivir más allá de la barrera de los 3 meses (64% de sobrevivencia con 2 DR-MM, 76% con 1 DR-MM y 100% con 0 DR-MM) (38,39). Basado en estos hallazgos, Starzl y su equipo fueron los primeros que comenzaron a hacer trasplantes de hígado ignorando la compatibilidad HLA y obtuvo muy buenos resultados.

A través de los últimos 50 años se han desarrollado centenares de estudios tratando de establecer un paradigma con relación a la importancia de la compatibilidad HLA en trasplantes. Hasta el momento es claro que los trasplantes con cero mismatch son las que tienen los mejores resultados (36) y por lo tanto muchos países, incluyendo los Estados Unidos, años atrás se motivaron por sacar adelante el programa "zero-mismatch" con el cual se pretendía buscar en todo el país el receptor perfecto para cada trasplante; fue en este contexto en el que se desarrollaron las estrategias de preservación de órganos en isquemia fría; lo anterior con el fin de poder enviar un órgano al mejor receptor incluso si se encontraba en la otra esquina del país. Los principales avances en esta área fueron desarrollados en UCLA nuevamente en cabeza de Terasaki et al. En 1988 se publicó la primera serie de 88 pacientes que recibieron un trasplante usando el sistema de "Zero-mismatch" la cual mostraba supervivencia del órgano trasplantado en más del 86% a 3 años.

Un análisis subsiguiente realizado sobre la base de datos norteamericana del sistema UNOS el cual hasta ese entonces registraba más de 21000 pacientes con trasplante renal encontró que incluso los trasplantes realizados con histocompatibilidad incompleta tienen excelentes resultados. Se observó que la diferencia de la supervivencia entre los diferentes grados de compatibilidad no superaban algunos puntos porcentuales. Por lo anterior, las políticas de distribución de los órganos para trasplante en los Estados Unidos cambió y el programa “zero-mismatch” se terminó. La compatibilidad para el loci HLA-A dejó de ser parte importante para el match del trasplante renal en 1995 y lo mismo ocurrió para el loci HLA-B en 2003. Los cambios anteriores no tuvieron ningún impacto en la supervivencia de los trasplantes (45). Hoy por hoy, en los Estados Unidos únicamente se trasplantan con zero-mismatch el 14% de los pacientes.

Entonces, ¿es indispensable la Histocompatibilidad HLA para llevar a cabo un trasplante renal?

Actualmente el éxito de los trasplantes renales es indiscutible; por lo tanto, el trasplante renal se ha convertido en la mejor opción de reemplazo renal de los pacientes que sufren enfermedad renal crónica estadio 5 (estadio terminal). A partir de los años 90 y con los grandes avances en tecnología, en genética y biología molecular, así como el minucioso estudio de las variables que mejoran o deterioran la sobrevida de los trasplantes y el excelente avance en medicamentos inmunosupresores ha surgido un vigoroso debate en la literatura científica sobre el rol que juega la histocompatibilidad HLA (HLA-match) en la supervivencia de los trasplantes renales (46-50). Un análisis de 135970 trasplantes realizados con donantes cadavéricos en 363 centros de trasplante alrededor del mundo y comparando dos décadas (1985-1994 y 1995-2004) dejó en evidencia que el número de alelos HLA no compartidos (HLA mismatch) entre donante y receptor afecta de forma adversa la supervivencia del injerto renal en las dos décadas estudiadas (riesgo relativo de pérdida del injerto por cada mismatch 1.09 y 1.08 para cada década respectivamente) (51). Así mismo, muchos otros estudios han soportado estos hallazgos concluyendo que el HLA-match es un determinante importante de la supervivencia del trasplante renal (52-55). Sin embargo, un análisis de 33443 trasplantes renales con donante cadavérico realizados en los Estados Unidos entre 1994 y 1998 mostró una disminución de la significancia relativa del HLA-match (56). Así mismo, Morales et al (57) también realizó un trabajo con una cohorte de 2600 trasplantes de donante cadavérico cuyo resultado sugirió que el HLA-match no influye de forma adversa ni benéfica la supervivencia de los trasplantes en España. Así mismo, como se mencionó anteriormente, los Estados Unidos cambiaron su política de distribución de órganos para trasplante en 2005 habiendo eliminando previamente el programa “zero-mismatch” y quitando como requisito para trasplante el HLA-A en 1995 y el HLA-B en 2003 lo cual no mostró ningún impacto en la supervivencia de los trasplantes (58). De este modo, la política norteamericana actual le da un privilegio a un receptor con cero-mismatch pero en el caso de no existir un receptor perfecto no tiene en cuenta el número de mismatch que se puedan presentar. Por el contrario, han empezado a dar prioridad a otras variables que, se ha evidenciado, tienen un mayor impacto sobre la supervivencia del trasplante como lo es la edad (del donante y del receptor), el tiempo en diálisis del receptor, el tiempo de isquemia fría y caliente durante la preservación del órgano entre otros.

Más de 300 000 personas en los Estados Unidos para el año 2004 tenían enfermedad renal crónica terminal con una tasa incidencia de 6% por año (59). Este ritmo de crecimiento se atenúa debido a una tasa de mortalidad angustiosamente alta dentro de los pacientes en cualquier modalidad de diálisis (>20% anualmente). La supervivencia de los pacientes con enfermedad renal al parecer mejora con el trasplante renal. Los algoritmos para la distribución de órganos con fines de trasplante deben ser diseñados bajo los principios de equidad y eficiencia. En el año 2004, Chertow et al en la Universidad de California en San Francisco presentaron un trabajo sin precedentes (56) en el cual analizó diferentes variables en una cohorte de 33443 trasplantes con donante cadavérico realizados en los Estados Unidos en un periodo de 4 años (entre 1994 y 1998). Chertow explicaba en su trabajo que en el algoritmo de distribución de órganos la prioridad en la otorgación para trasplante no puede estar basado en el HLA. Lo anterior se explica porque el impacto que la histocompatibilidad HLA tiene sobre la supervivencia de los órganos ha disminuido mientras que la importancia de otros factores no inmunológicos como la edad del donante y del receptor, la causa de muerte del donante, los tiempos de isquemia y la compatibilidad

antropométrica entre el donante y el receptor ha venido en aumento (60-64). Es así como dicha propuesta fue respaldada por los resultados del trabajo de Chertow en donde, por ejemplo, el riesgo relativo de falla del trasplante según los diferentes grados de HLA-mismatch variaban el uno del otro en muy pocas cifras porcentuales. Para el año 1998 el riesgo relativo de falla del injerto con 1 mismatch fue de 0.991 comparado con el riesgo relativo para 6 mismatch de 1.152 (Tabla 1). En el mismo trabajo se mostró que existen otras variables no inmunológicas que aumentan mayormente el riesgo relativo de falla del injerto y que no se habían tenido en cuenta hasta el momento (Tabla 2 y Tabla 3).

Tabla 1: Riesgo Relativo de falla del injerto renal en los diferentes grupos de HLA-mismatch en los Estados Unidos entre 1995 y 1998

HLA mismatch	1995	1996	1997	1998
1	1.033	0.998	1.020	0.991
2	1.101	1.000	1.100	1.050
3	1.088	1.065	1.223	1.026
4	1.118	1.173	1.146	1.063
5	1.118	1.154	1.191	1.107
6	1.265	1.227	1.286	1.152

Tabla 2: Riesgo relativo de falla del injerto renal comparado con la edad del donante

Edad del donante (años)	1995	1996	1997	1998
30-34	0.952	0.972	0.993	0.935
35-39	0.958	1.076	1.122	0.918
40-44	1.053	1.108	1.153	0.999
45-49	1.073	1.215	1.182	1.101
50-54	1.150	1.079	1.164	1.273
55-59	1.266	1.374	1.304	1.311
60-64	1.275	1.394	1.501	1.473
>65	1.384	1.588	1.412	1.415

Tabla 3: Riesgo relativo de falla del injerto renal comparado con el tiempo de isquemia fría

Tiempo de isquemia fría (h)	1995	1996	1997	1998
9-16	1.010	1.042	0.973	1.013
17-24	1.041	1.050	1.004	1.073
25-36	1.074	1.019	1.032	1.153
37-48	1.184	1.144	1.056	1.227
+48	1.088	1.249	1.225	1.386

HISTOCOMPATIBILIDAD HLA Y TRASPLANTE EN COLOMBIA

En Colombia, el algoritmo de distribución y asignación de órganos para trasplante continúa dándole prioridad a los receptores en lista de espera que tengan la mejor histocompatibilidad HLA con el donante (65). Este proceso de asignación está a cargo de La Red de Donación y Trasplantes de Órganos y Tejidos, creada por el Ministerio de Salud y de la Protección social en el año 2004 por medio de la Resolución 214 de 2005, y de acuerdo con el Decreto 2493 de 2004, en el cuál se resuelve crear el grupo de donación y trasplantes, el cual tiene a su cargo la Coordinación Nacional

de la Red de Donación y Trasplantes. El Instituto Nacional de Salud como coordinador nacional de la Red de Donación y Trasplantes, realiza las funciones de la Coordinación Nacional de la Red, que están establecidas en el artículo 5 del Decreto 2493 antes mencionado. Cuando se obtiene un órgano para trasplante y este va al "pool", será otorgado según la compatibilidad ABO, la edad del receptor (teniendo prioridad los pacientes más jóvenes) y según los puntos asignados a la Histocompatibilidad HLA. Actualmente no se tienen en cuenta otras variables como el sexo, el tiempo en lista de espera, tiempo en diálisis ni tampoco el tiempo de isquemia fría (el cual, sin duda, es una variable que tiene impacto adverso sobre el pronóstico del trasplante)(56). En el año 2016 se publicó la ley 1805 en la cual nuevamente se confirma la prelación que tiene la histocompatibilidad HLA sobre cualquier otro criterio. En dicha ley, artículo 7, se deja claridad que la distribución de órganos para trasplante se hará de forma nacional buscando al paciente con mejor compatibilidad y cuyo estado clínico obligue a priorizar el trasplante. De lo anterior surge la hipótesis de que al tratar de buscar el mejor receptor con la histocompatibilidad más alta, el tiempo de isquemia fría aumentará (por cuestiones logísticas y de transporte), lo cual puede traer un deterioro verdadero sobre la función de los órganos trasplantados.

Por lo anterior, se considera necesario realizar un estudio con pacientes nacionales en el cual se pueda analizar el impacto clínico que ha tenido la histocompatibilidad HLA en la función y la supervivencia de los riñones trasplantados en Colombia. Este análisis debe ir acompañado de una revisión sistemática de la literatura con el fin de conocer el estado del arte sobre la importancia que hoy en día tiene el match-HLA entre donante y receptor en un trasplante renal.

2. PROBLEMA CIENTIFICO Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente la asignación de órganos para trasplante en Colombia está a cargo del Instituto Nacional de Salud a través de la Red Nacional de Trasplante y Banco de Sangre y se lleva a cabo según los lineamientos establecidos en un marco legal contemplados principalmente en la Ley 919 de 2004, en el decreto 2493 del mismo año y la más reciente Ley 1805 de 2016. Es en este marco legal en donde se encuentra establecido que la Histocompatibilidad HLA entre donante y receptor es el criterio determinante al momento de asignar un órgano para trasplante. Lo anterior se basa en observaciones iniciales, principios teóricos y en estudios internacionales realizados en años anteriores. Sin embargo, en la actualidad existe suficiente evidencia científica y estudios publicados en la literatura mundial sobre el pobre impacto clínico que tiene la histocompatibilidad HLA en la función renal postrasplante y en la sobrevida global de los injertos renales. Por ejemplo, los Estados Unidos, país referente a nivel mundial en el campo de los trasplantes renales ha venido modificando su política de distribución y asignación de órganos para trasplante quitando de forma paulatina la prioridad que antes se le daba a la histocompatibilidad HLA. Fue así como en 1995 eliminó de los requisitos para trasplante la compatibilidad del alelo HLA-A y en 2003 el alelo HLA-B. Por lo anterior y teniendo en cuenta que la ley colombiana más reciente, ley 1805 de 2016, continúa otorgándole a la compatibilidad HLA la mayor prioridad en la asignación de órganos surgen las siguientes preguntas: ¿Tiene impacto clínico la Histocompatibilidad HLA en la sobrevida y función del injerto renal postrasplante? ¿Debe seguir siendo la compatibilidad HLA la que determine cuál es el mejor receptor para un trasplante renal?.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Tiene impacto clínico la Histocompatibilidad HLA sobre la función del injerto renal en los trasplantes con donante cadavérico realizados en una cohorte de pacientes en Colombia?

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si la histocompatibilidad HLA entre donante y receptor afecta la función del injerto renal de los trasplantes realizados con donante cadavérico en una cohorte de pacientes durante los años 2007-2016 en una IPS trasplantadora en Colombia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar si existe relación entre la histocompatibilidad HLA donante/receptor y los niveles de creatinina medidos al mes 1, mes 3, mes 6 y mes 12 postrasplante
- Definir si los pacientes con histocompatibilidad HLA más alta presentaron mejores niveles de creatinina durante el primer año postrasplante.
- Analizar si existe variabilidad de los niveles de creatinina entre los pacientes con un mismo grado de compatibilidad y definir si dicha variabilidad tiene relación con la edad del donante.
- Analizar si existe variabilidad de los niveles de creatinina entre los pacientes con un mismo grado de compatibilidad y definir si dicha variabilidad tiene relación con el tiempo de isquemia fría.

6. ENFOQUE METODOLÓGICO E INTERVENCIONES

Se revisaron las historias clínicas de los trasplantes realizados durante los años 2007-2016 en una IPS trasplantadora de Colombia. Se realizará la recolección de los datos organizando la información en una tabla anónima de excel en donde no se registrará ninguna información personal de los pacientes o datos que permitan la identificación de los mismos. Por el contrario únicamente se registrarán cifras de las diferentes variables que se incluyan en el análisis.

Tipo de Participantes:

Todos los pacientes que recibieron un trasplante renal de donante cadavérico asignado por la Red Nacional de Trasplante durante los años 2007-2016.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con pérdida de seguimiento antes de cumplir el primer año postrasplante
- Pacientes que tengan registro incompleto de cualquier dato relevante en la base de datos consultada.

Variables incluidas en el análisis :

- Edad del donante
- Edad del receptor
- Grado de histocompatibilidad HLA entre donante y receptor medidos en mismatch en una escala de 0 a 6.
- Niveles de creatinina medidos en sangre al mes 1 y a los meses 3, 6 y 12 postrasplante

Análisis Univariado

A través de Herramientas de análisis estadístico con el software STATA 10.0 se realizó análisis univariado encontrando la significancia estadística de cada una de las variables de interés ($p < 0.05$)

Análisis Bivariado

Con el mismo software y a través de una correlación chi cuadrado se realizó la correlación de variables.

Publicación de los resultados

Se realizó a través de Excel Microsoft office 2013 construyendo tablas y figuras.

7. RESULTADOS

A continuación se muestran las gráficas que detallan las características generales de la población analizada:

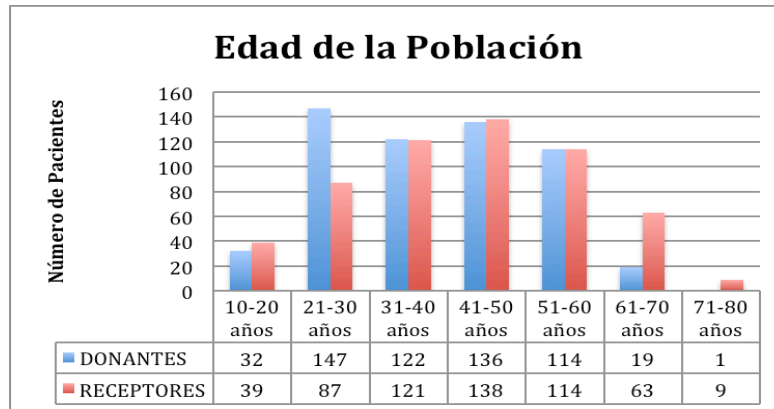


Figura 1: Edad de los donantes y edad de los receptores

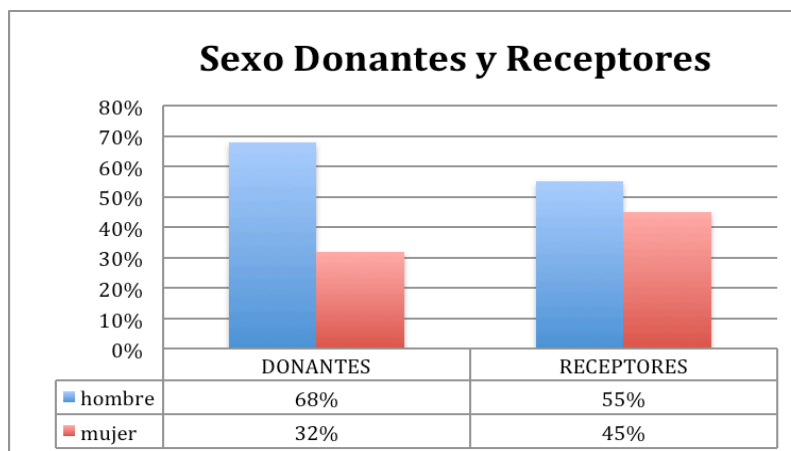


Figura 2: sexo de los donantes y sexo de los receptores

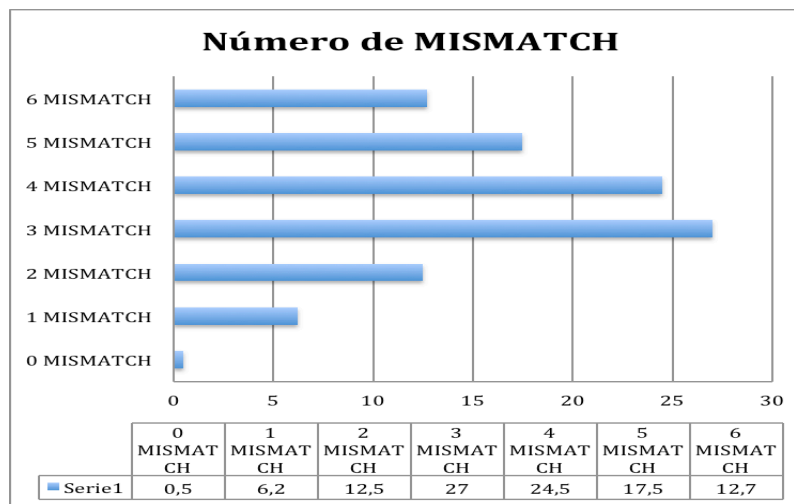


Figura 3: porcentaje de mismatch con que se trasplanta en Colombia

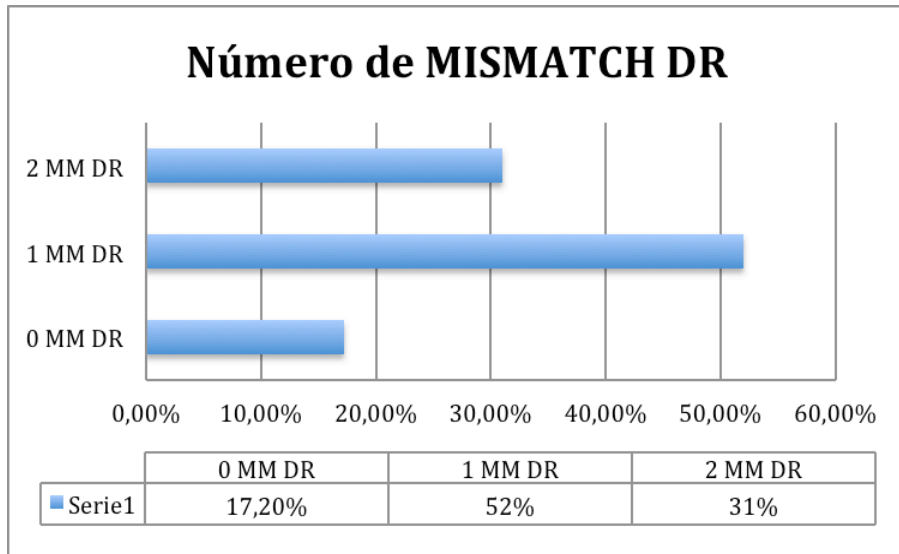


Figura 4: porcentaje de mismatch DR con que se trasplanta en Colombia

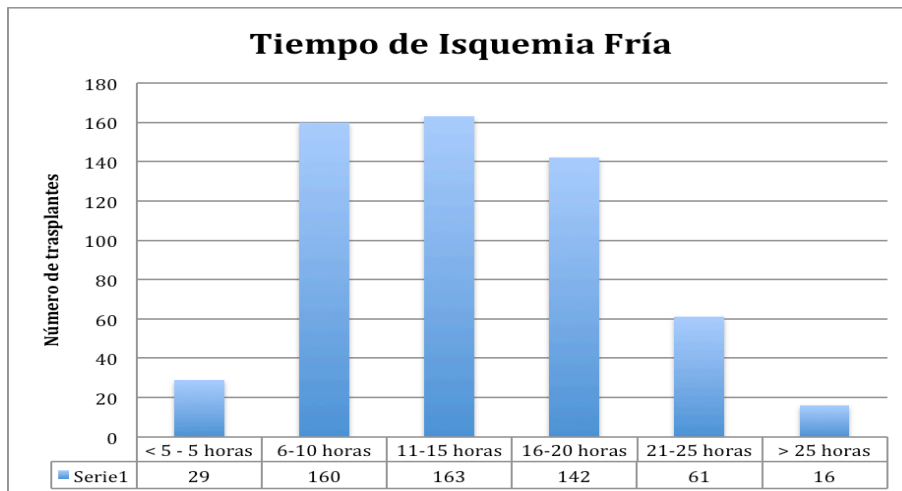


Figura 5: horas de isquemia con que se trasplanta en Colombia

En las gráficas anteriores se presentan las características principales de la población analizada; podemos darnos cuenta que la edad de la población tiene una distribución normal presentando el mayor pico de edad de los donantes entre 21-30 años de edad mientras que los receptores presentaron un pico entre los 41-50 años (fig. 1).

Con relación al sexo tanto en donantes como receptores la población fue mayoritariamente masculina (fig.2). La mayoría de los trasplantes en Colombia se trasplantan con 3 y 4 mismatch entre los cuales más del 80% presentan uno o más mismatch DR (fig 3 y 4).

El tiempo de isquemia fría fluctuó entre las 6-20 horas existiendo 77 trasplantes realizados con más de 20 horas de isquemia fría (fig 5).

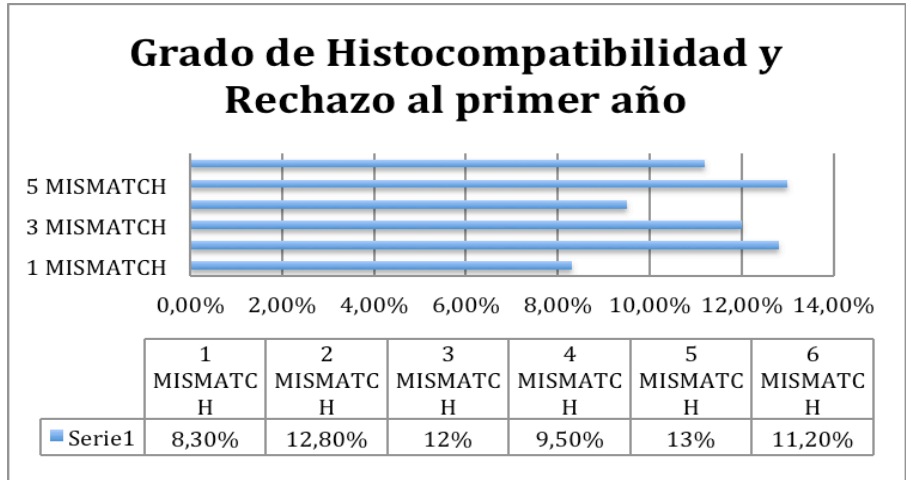


Figura 6: relación entre el número de mismatch y la presencia de rechazo agudo al primer año

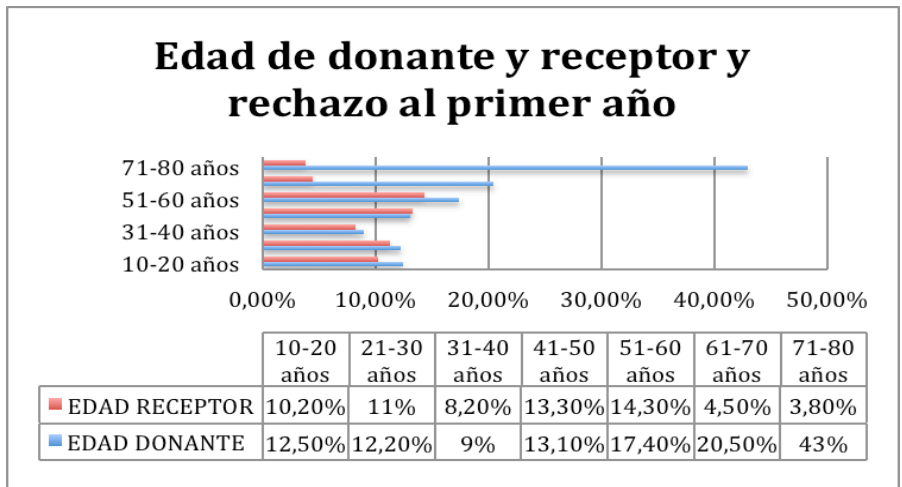


Figura 7: relación entre la edad y la presencia de rechazo agudo al primer año

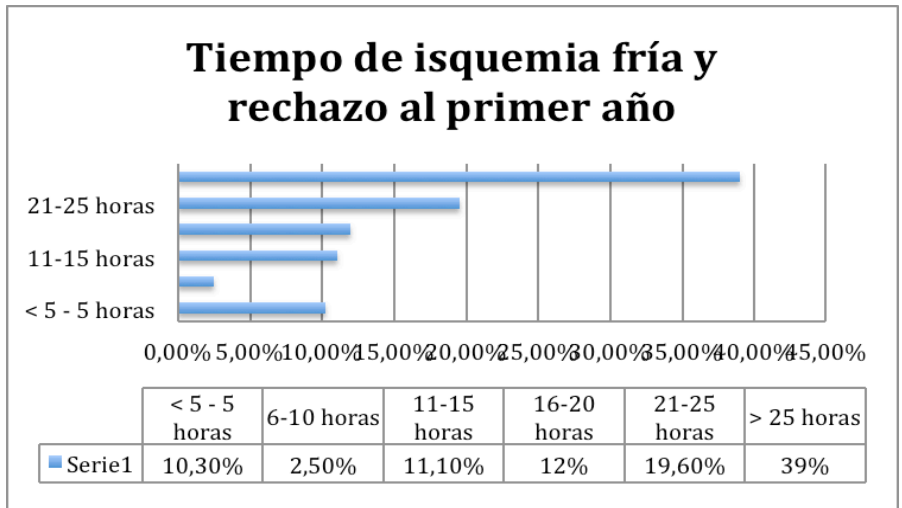


Figura 8: relación entre el tiempo de isquemia fría y la presencia de rechazo agudo al primer año

En la figura 6 encontramos la relación entre el número de mismatch y el riesgo de presentar rechazo agudo del injerto renal durante el primer año postrasplante. Observamos que ninguna de las combinaciones de HLA presentaron un rechazo superior al 14. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estas. Con relación a la edad el mayor número de rechazos se presentó entre los donantes mayores de 60 años (fig 7). Teniendo en cuenta la isquemia fría se presentó mayor número de rechazo entre aquellos que tuvieron más de 20 horas de isquemia fría.

Tabla 4: Odds Ratio de las diferentes combinaciones de HLA y el OR de sufrir rechazo agudo del injerto durante el primer año postrasplante.

HLA MM	Odds Ratio
0	0.985709
1	1.006066
2	1.040712
3	1.018347
4	1.125641
5	1.189754
6	1.259671

Tabla 5: Odds Ratio de los diferentes grupos de edad y el OR de sufrir rechazo agudo del injerto durante el primer año postrasplante.

Años	Odds Ratio
10-20	0.53090
21-30	0.97654
31-40	1.06743
41-50	1.18453
51-60	1.12564
61-70	1.53678
>70	1.95967

Tabla 6: horas de isquemia fría y el OR de sufrir rechazo agudo del injerto durante el primer año postrasplante.

Horas	Odds Ratio
<5 - 5	1.01390
6 -10	0.97656
11-15	1.04300
16 - 20	1.15453
20 - 25	1.25644
>25	1.43658

En el análisis bivariado se observa que ninguna de las combinaciones de HLA presentan un OR significativo para definir que el mismatch de HLA es factor de riesgo para rechazo agudo al primer año (tabla 4). Por el contrario, la edad del donante cobra significancia estadística cuando la edad es mayor de 60 años (OR 1.53) y el tiempo de isquemia fría mayor de 20 horas (tabla 5) con un OR de 1.43.

8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La actividad de donación y trasplante en Colombia aún mantiene la estructura organizacional definida en el Decreto 2493 de 2004. Actualmente el territorio nacional se encuentra virtualmente dividido en 6 regionales con independencia relativa para detectar posibles donantes, aplicar la ruta crítica de donación, rescatar órganos de los donantes reales y distribuir éstos órganos para trasplante entre sus pacientes en lista de espera. Durante este proceso siempre existirá una supervisión centralizada en el Instituto Nacional de Salud a través de la Red Nacional de Donación y Trasplante ubicada en Bogotá (65). El hecho de que la donación y el trasplante se maneje dentro de una misma regional acorta los tiempos de isquemia fría y además tiene un componente de equidad importante ya que los órganos donados por habitantes de una región se quedan para beneficiar pacientes de esta misma. Sin embargo, en iniciativas recientes el gobierno nacional ha querido modificar este esquema pretendiendo que los órganos para trasplante obtenidos en determinada región se distribuyan a nivel nacional con el fin de encontrar un mejor receptor teniendo en cuenta la histocompatibilidad HLA como principal determinante. Es así como la ley 1805 de 2016 indica que la distribución de órganos debe ser a nivel nacional favoreciendo un modelo de asignación de órganos para trasplante basado en la histocompatibilidad HLA. Así Como lo expuso Chertow et al en su trabajo (56) los algoritmos que continúan dándole prioridad al HLA enfrentan importantes falencias. La primera es que están desconociendo otras variables no-inmunológicas que tienen un mayor impacto sobre la función del injerto renal postrasplante y la segunda es que desde el punto de vista de equidad desfavorecen a los pacientes que están en lista de espera y presentan alelos HLA poco frecuentes. Por ejemplo, en un estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia en el año 2015, Martín I. et al publicó cuales eran los polimorfismos de HLA más frecuentes en los donantes de órganos en Colombia analizando una cohorte de 1542 donantes provenientes de 28 departamentos del país. Los alelos más frecuentes en el locus HLA-A fueron A*24 (26.2%) y A*02 (26-27%) con una alta frecuencia sumando más del 50% de la población analizada. Para el locus B* los alelos más frecuentes fueron B*35 (22.7%) y B*51 (13.1%) encontrando uno de ellos en más del 35% de la población analizada. Los alelos más frecuentes para el locus DRB1* fueron DRB1*04 (23.8%), DRB1*15 (11.3%), DRB1*07 (11.1%). Lo anterior significa que los pacientes en lista de espera que presentan algunos de los alelos descritos tienen una mayor probabilidad de acceder a un órgano para trasplante en un menor tiempo posible. Por el contrario, los pacientes que presenten A*01 (7.6%), A*68 (6.5%), A*29 (6.4%), B*07 (8.6%)

así como DRB1*11, DRB1*08, DRB1*14, DRB1*16 y DRB1*17 (con frecuencias entre el 5-3%) tienen una menor probabilidad de encontrar un donante y por lo tanto deberán esperar más tiempo en la lista de espera.

Por otra parte si se implementa la ley 1805 de 2016 y los órganos para trasplante dejan de distribuirse a nivel regional y empiezan a ser distribuidos a nivel nacional los tiempos de isquemia fría. En este trabajo se demuestra que priorizar la histocompatibilidad HLA no beneficia la sobrevida del injerto ni disminuye el riesgo de rechazo al primer año. Por el contrario, al aumentar los tiempos de isquemia fría y estos superan las 20 horas se deteriorará la sobrevida del injerto y aumenta el riesgo de rechazo al primer año. Teniendo en cuenta los resultados de este trabajo se abre la puerta para nuevas investigaciones en torno al tema.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *Journal of Clinical Investigation*. 1955;34:327.
2. Dammin GJ, Couch NP, Murray JE. Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1957;64:967.
3. Billingham RE, Krohn PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *British Medical Journal*. 1951;1(4716):1157.
4. Dempster WJ. The homotransplantations of kidneys in dogs. *British Journal of Surgery*. 1953;40:477.
5. Gorer PA, Lyman S, Snell GD. Studies on the genetic and antigenetic basis of tumor transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and "fused" in mice. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*. 1948; 135:499.
6. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antiterminalen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zentralblatt für Bakteriologie Parasitenkunde und Infektionskrankheiten*. 1900;27:357.
7. Miescher P, Fauconnet M. Mise en évidence de différents groupes leucocytaires chez l'homme. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1954;84:597.
8. Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta haematologica*. 1958;20:156.
9. Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*. 1958;181:1735.
10. Van Rood JJ, Van Leeuwen A. Leukocyte grouping. A method and its application. *Journal of Clinical Investigation*. 1963;42:1382.
11. Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal leukocyte incompatibility. *Journal of Clinical Investigation*. 1958;37:1756.
12. Payne R, Tripp M, Weigle J, et al. A new leukocyte isoantigen system in man. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*. 1964;29:285.
13. Amos DB, editor. *Workshop on Histocompatibility testing*. In: *Histocompatibility testing publication 1229*. Washington, DC: National Academy of Science-National Research Council; 1965.
14. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*. 1964;204:998.
15. Balner H, Cleton FJ, Eernisse JG, editors. *Histocompatibility Testing, 1965*. Copenhagen: Munksgaard; 1965.
16. Ceppellini R, Curtoni ES, Mattiuz PL, et al. Genetics of leukocyte antigens: a family study of segregation and linkage. In: Curtoni E, Mattiuz PL, Tosi RM, editors. *Histocompatibility Testing 1967*. Copenhagen: Munksgaard; 1967: 149–187.
17. Walford RL. First meeting WHO leukocyte nomenclature committee, New York, Sept 1968. In: Terasaki PI, editor. *History of HLA: Ten Recollections*. Los Angeles, CA: UCLA tissue Typing Lab; 1990: 121.
18. Amos DB. The 1991 nomenclature report. *Human Immunology*. 1992;34:1.
19. Kissmeyer-Nielsen F, Svejgaard A, Ahrens S, et al. Crossing-over within the HLA system. *Nature*. 1969;224:75.

20. Mittal KK, Mickey MR, Singal DP, et al. Serotyping for homotransplantation. XVIII. Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. *Transplantation*. 1968;6:913–927.
21. Terasaki PI. *Histocompatibility Testing 1970*. Report of 4th International Histocompatibility Workshop and Conference. Los Angeles, CA, USA; Jan 1970.
22. Dausset J. *Histocompatibility Testing 1972*. Report of 5th International Histocompatibility Workshop and Conference. Evian, France; May 1972.
23. Terasaki PI. Resolution by HLA testing of 1000 paternity cases not excluded by ABO testing. *Journal of Family Law*. 1977;16:543–557.
24. Terasaki PI, Gjertson D, Bernoco D, et al. Twins with two different fathers identified by HLA. *New England Journal of Medicine*. 1978;299:590.
25. Kissmeyer-Nielsen F. *Histocompatibility Testing 1975*. Report of 6th International Histocompatibility Workshop and Conference. Copenhagen: Munksgaard; June 1975.
26. Bodmer WF, Batchelor JR, Bodmer JG, et al. *Histocompatibility Testing 1977*. Report of 7th International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford, England. Copenhagen: Munksgaard; Sept 1977.
27. Terasaki PI. *Histocompatibility Testing 1980*. Report of 8th International Histocompatibility Workshop and Conference. Los Angeles, CA; Feb 1980.
28. Loon J, Takemura S, Terasaki PI. Ten-year progress report of the International Cell Exchange. *Tissue Antigens*. 1984;24:215.
29. Tiwari JL, Terasaki PI. *HLA and Disease Associations*. New York, NY: Springer Verlag; 1985.
30. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HLA antigen B27, with ankylosing spondylitis. *New England Journal of Medicine*. 1973;288:704.
31. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973;1(7809):904.
32. Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype frequencies estimated from the data on HLA class I, II, and III antigens in 111 Japanese narcoleptics. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;76:2078.
33. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *New England Journal of Medicine*. 2008;358:568.
34. Uhse HG, Terasaki PI. Transport of lymphocytes for typing. *Transplantation*. 1969;8:311.
35. Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR. Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation*. 1967;5:1057.
36. Singal DP, Mickey MR, Terasaki PI. Serotyping for homotransplantation. XXIII. Analysis of kidney transplants from parental versus sibling donors. *Transplantation*. 1968;7:246.
37. Mickey MR, Kreisler M, Albert ED, et al. Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants. *Tissue Antigens*. 1971;1:57.
38. Starzl TE. *The Puzzle People: Memoirs of a Transplant Surgeon*. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press; 2003.
39. Dausset J, Rapaport FT. Current problems in analysis of results of renal transplantation in man. *Transplantation Proceedings*. 1971;3:979.
40. Thomas ED, Storb R, Cliff RA, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *New England Journal of Medicine*. 1975;292:895.
41. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. Identification of unresponsive kidney-transplant recipients. *Lancet*. 1972;1(7756):868.
42. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet*. 1969;2(7632): 1219–1222.
43. Takemoto S, Terasaki PI, Cecka JM, et al. Survival of nationally shared, HLA-matched kidney transplants from cadaveric donors. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *New England Journal of Medicine*. 1992;327:834.
44. Burlingham WJ, Munoz del Rio A, Lorentzen D, et al. HLA-A, -B, and -DR zero-mismatched kidneys shipped to the University of Wisconsin, Madison, 1993–2006: superior graft survival despite longer preservation time. *Transplantation*. 2010;90:312.
45. Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, et al. Transplanting kidneys without points for HLA-B matching: consequences of the policy change. *American Journal of Transplantation*. 2011;11:1712–1718.

46. Freitas MC. Kidney transplantation in the US: an analysis of the OPTN/ UNOS registry. *Clin Transpl.* 2011;1–16.
 47. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, et al. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA task force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet.* 1999;354:1147–1152.
 48. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, et al. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet.* 1999; 1:334–342.
 49. Smits JMA, De Meester J, Persijn GG, et al. Long-term results of solid organ transplantation: report from the Eurotransplant International Foundation. *Clin Transpl.* 1996:109–127.
 50. Hata Y, Ozawa M, Takemoto SK, et al. HLA Matching. *Clin Transpl.* 1996: 381–396.
 51. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplanta- tion.* 2007;84:137–143.
 52. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18:438–444.
 53. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2012;26:E428–E437. 9.
 54. Goubella A, Broeders N, Racape J, et al. Patient and graft outcome in current era of immunosuppression: a single centre pilot study. *Acta Clin Belg.* 2015;70:23–29. 10.
 55. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, et al. Understanding the influence of ethnicity and socioeconomic factors on graft and patient survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98:974–978. 11.
 56. Su X, Zenios SA, Chakkera H, et al. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1501–1508.
 57. Morales JM, Marcen R, Andres A, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008;74(Suppl 111):S94–S99. 13.
 58. Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, et al. Transplanting kidneys without points for HLA-B matching: consequences of the policy change. *Am J Transplant.* 2011;11:1712–1718.
 59. US Renal Data System. *USRDS 2002 Annual data report.* Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 2002.
 60. Chertow GM, Milford EL, Mackenzie HS, Brenner BM. Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* 1996; 276: 1732–1736.
 61. Feldman HI, Fazio I, Roth D et al. Recipient body size and cadaveric renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 151–157.
 62. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States. 1988–96. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–612.
 63. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 167–181.
 64. Kasiske BL, Snyder J. Matching older kidneys with older patients does not improve allograft survival. *Kidney Int* 2002; 13: 1067– 1072.
 65. <http://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTEjidos>
-

