

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

# Influencia de histocompatibilidad HLA en sobrevida de injerto renal: análisis de 135 casos

Drs. JOSÉ MANUEL PALACIOS J, MARÍA SOLEDAD RODRÍGUEZ W, Sr. RODRIGO GONZÁLEZ I,  
Drs. ÓSCAR JIMÉNEZ P, IVÁN TURU K, LUIS PLUBINS M, Srs. FELIPE GONZÁLEZ I,  
JUAN E BECKER O y Dr. ARTURO JIRÓN V

Servicio y Departamento de Cirugía, Hospital San Juan de Dios. Universidad de Chile.  
Departamento de Nefrología. Servicio de Medicina. Hospital San Juan de Dios

### RESUMEN

Debido a los avances en la inmunosupresión conseguidos en los últimos años se ha logrado un aumento en la sobrevida del injerto a corto plazo. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo ha permanecido invariable, constituyendo el rechazo crónico una de las causas más frecuentes de pérdida tardía del trasplante. Ante lo multifactorial de la etiopatogenia del rechazo crónico, la importancia de la histocompatibilidad HLA como factor decisivo en la distribución de riñones de donante cadáver constituye un punto controversial. Esta comunicación tiene como objetivos reportar resultados globales de un programa de trasplante renal local, y analizar la influencia de la histocompatibilidad en la sobrevida de injertos renales realizados en el Hospital San Juan de Dios. Se estudiaron 135 trasplantados primarios de donante cadáver entre enero 1994- junio 2001 analizándose sobrevida del paciente e injerto, y la influencia de histocompatibilidad. Se usaron los test estadísticos de Kaplan-Meier y de Mantel Hanzel. La sobrevida actuarial de pacientes e injertos a 1, 3 y 5 años fue de 96, 93 y 88%; y de 84,78 y 70%, respectivamente. En el grupo de pacientes con 0 a 3 incompatibilidades HLA la sobrevida del injerto a uno y 5 años fue 83 y 73%, respectivamente; y en el grupo con 3 a 6 incompatibilidades fueron de 83% al año y 68% a los 5 años. Estos resultados no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. La sobrevida del injerto depende de muchas variables, entre ellas la histocompatibilidad, por lo que su ponderación debe analizarse en atención a las evidencias.

PALABRAS CLAVES: *Histocompatibilidad, sobrevida, trasplante renal, rechazo crónico*

### SUMMARY

Advances in immune suppression achieved in recent years have generated increased short-term survival of grafts. Nevertheless, the long-term survival has remained unchanged; chronic graft rejection is one of the most frequent causes for late loss of the transplanted organ. Due to the multifactorial nature of chronic rejection, the importance of HLA determination as a crucial factor in the distribution of kidneys from cadaver donors is controversial. We communicate the overall results of a local program for kidney transplants and review the influence histocompatibility in the survival of the kidney grafts performed at the Hospital San Juan de Dios. We studied 135 patients who received primary transplants from cadaver donor between January 1994 and June 2001. We analyzed the survival of both the patient and the graft and the influence of the histocompatibility. The Kaplan-Meier and the Mantel-Hanzel tests were used for statistical analysis. The actuarial survival of patients and grafts at 1, 3 and 5 years was 96, 93 and 88% and of 84, 78 and 70% respectively. In the group of patients with 0-3 HLA incompatibilities, grafts survival at 1 and 5 years was 83 and

73, respectively and in the group with 3-6 incompatibilities graft survival was 83% at 1 year and 68% at 5 years. The differences were not statistically significant. Graft survival depends on multiple variables; histocompatibility is one of them, therefore this parameter must be considered according to the evidence.

**KEY WORDS:** *Histocompatibilidad, survival, renal transplant, chronic rejection*

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, el trasplante renal es reconocido como la terapia de elección en la insuficiencia renal terminal.<sup>1</sup> Debido a los avances en inmunosupresión conseguidos durante los últimos años, fundamentalmente tras la introducción de la ciclosporina A (CsA), se ha logrado un aumento en la sobrevida del injerto a corto plazo.<sup>2,3</sup> Sin embargo, la supervivencia a largo plazo ha permanecido invariable,<sup>4</sup> siendo el rechazo crónico una de las causas más frecuentes de pérdida tardía del trasplante.<sup>5,6</sup> La etiología y fisiopatología del rechazo crónico no es bien conocida, aunque se postula un conjunto cada vez mayor de factores implicados en su desarrollo. Más recientemente, se ha optado por el uso del término nefropatía crónica del injerto en la clasificación de Banff,<sup>7</sup> partiendo de la hipótesis de que las lesiones histológicas son el resultado de la actuación de factores tanto inmunológicos (incompatibilidad HLA, episodios de rechazos agudos, etcétera) como no inmunológicos (isquemia fría, hiperlipidemia, hipertensión arterial, infección por CMV, fármacos como la CsA, etcétera).

Ante las evidencias actuales en torno a lo multifactorial de la etiopatogenia del rechazo crónico; la importancia de la histocompatibilidad como factor decisivo en la distribución de los riñones de donante cadáver constituye un punto controversial.<sup>8,9,10</sup> Incluso los efectos económicos potenciales de la asignación de riñones cadáver basados en histocompatibilidad ha sido discutido.<sup>11</sup>

Esta comunicación tiene como objetivos reportar los resultados globales de un programa de trasplante renal local, y analizar la influencia de la histocompatibilidad HLA donante-receptor en la sobrevida de injertos renales realizados en el Hospital San Juan de Dios.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 135 pacientes que recibieron su primer trasplante renal de donante cadáver (DC) en el Hospital San Juan de Dios durante el período enero 1994- junio 2001. Los receptores presentaron una distribución sexo femenino:masculino en proporción de 48:52. La edad al trasplante fue de  $32,8 \pm 15,1$  años; con

mínimo de 6 y un máximo de 62 años. Como tratamiento inmunosupresor de mantención se ocupó el esquema triasociado: prednisona, azatriopina, ciclosporina. Los episodios de rechazo agudo ocurridos en pacientes de la muestra fueron manejados con pulsos de metilprednisolona y OKT3 en los episodios corticorresistentes. La tipificación HLA de donantes y receptores y el *crossmatch* (prueba cruzada) fueron llevados a cabo por el Laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto de Salud Pública con la técnica de microlinfotoxicidad estándar.

Como pérdida del injerto se definió a el fallecimiento del paciente con riñón funcionando y el ingreso a diálisis.

Los datos se ingresaron en el software Winstat, para el análisis estadístico de supervivencia se empleó la técnica del producto límite estimado de Kaplan-Meier y para la comparación de curvas de sobrevida el test de Mantel-Henzel considerándose como significativo un  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

La sobrevida global de los pacientes a 1, 3 y 5 años fue de 96, 93 y 88%, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

En relación al injerto renal, la sobrevida global alcanzada a 1, 3 y 5 años fue de 84%, 78% y 70% respectivamente (Figura 1).

La influencia de la histocompatibilidad HLA se evaluó confeccionando curvas de supervivencia según HLA DR, HLA B-DR y HLA A-B-DR.

En la Figura 2 se consigna la curva de sobrevida del injerto renal según HLA- DR: a 1 y 5 años del trasplante la supervivencia del injerto era de 78 y 71% para el grupo de pacientes con 0 incompatibilidades ( $n=35$ ), 88 y 72% para los trasplantados con 1 incompatibilidad ( $n=84$ ), 81 y 64% para 2 incompatibilidades ( $n=16$ ). Al aplicar la prueba de Mantel-Henzel se demostró que las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

La supervivencia del injerto según compatibilidad HLA B-DR a 1 y 5 años fue de 85 y 72% para el grupo con 0 a 2 incompatibilidades ( $n=70$ ), y de 83 y 67% para los pacientes con 3 o 4 incompatibilidades ( $n=65$ ). En esta categoría tampoco se

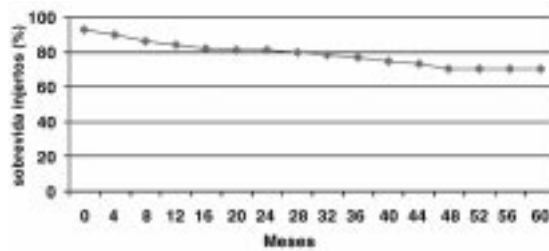


Figura 1. Sobrevida global de injertos renales primarios donante cadáver realizados entre enero 1994-junio 2001.

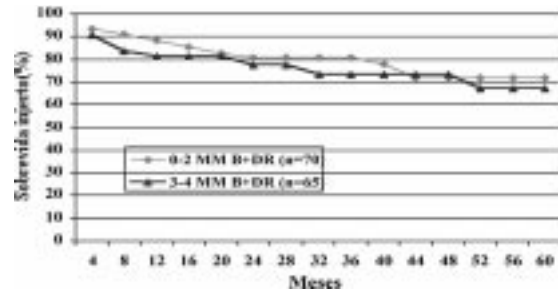


Figura 3. Sobrevida actuarial a 5 años de injerto renal según incompatibilidad HLA B+DR.

evidenciaron diferencias significativas entre los grupos (Figura 3).

Al estudiar la sobrevida del injerto según compatibilidad HLA A-B-DR, los pacientes con 0 a 3 incompatibilidades (n=55) mostraron a 1, 3 y 5 años sobrevidas de injerto de 85, 77 y 73%, respectivamente. En tanto, que el grupo con 4 a 6 incompatibilidades (n=80) mostró al año 83% de sobrevida; a los 3 años, 76%; y a los 5 años, 69% (Figura 4).

### DISCUSIÓN

En 1966, Terasaki et al reportaron la asociación entre los resultados de trasplantes con órganos de donante cadáver y la compatibilidad HLA donante-receptor.<sup>12</sup> Desde entonces ha mejorado la comprensión de las bases inmunológicas de la relación incompatibilidad HLA-rechazo del injerto en sus niveles celular, molecular y genético. Sin embargo, actualmente siguen en controversia el real impacto de la histocompatibilidad en la sobrevida del injerto, y especialmente, la selección de pacientes receptores de órganos basada en compatibilidad HLA.<sup>8-10</sup>

La discusión de estos aspectos ha sido gatillada debido, entre otros hechos, a la notoria mejora en la sobrevida asociada a las nuevas drogas inmunosupresoras y al marcado incremento en la

lista de espera para trasplante sin un aumento proporcional de la cifra de donantes.

En Chile, se han reportado cifras de sobrevida del injerto renal acordes a las estadísticas internacionales.<sup>13,14</sup> Los resultados de nuestro centro no se apartan de esta realidad, siendo similares a los descritos por otros grupos nacionales y extranjeros. En lo referido al impacto de la histocompatibilidad HLA en la supervivencia del injerto, en esta revisión se evidenciaron correlaciones variables de mayor sobrevida del injerto a menor incompatibilidad, aunque en ninguna de las categorías estudiadas se logró establecer diferencias estadísticamente significativas. Obteniéndose tendencias muy semejantes a las descritas por Martínez et al en 1995.<sup>14</sup> Esta discrepancia con respecto a un gran número de estudios extranjeros pudiera deberse básicamente a una diferencia de tamaño de universos muestrales. Sin embargo, parece legítimo establecer la realidad de un centro de trasplante local, dimensionando en forma concreta la importancia relativa de la histocompatibilidad en el éxito del injerto de un número discreto de pacientes. En algunas situaciones la búsqueda de la mejor compatibilidad entre los miembros de una lista de espera indirectamente

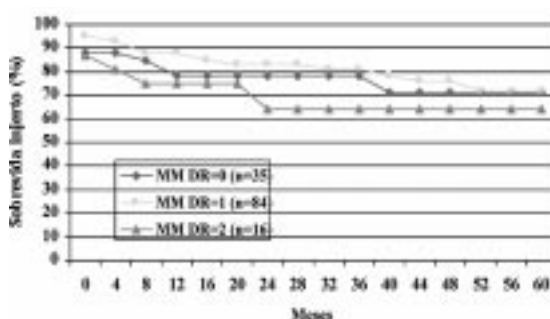


Figura 2. Sobrevida actuarial de injerto renal a 5 años según incompatibilidad HLA DR.

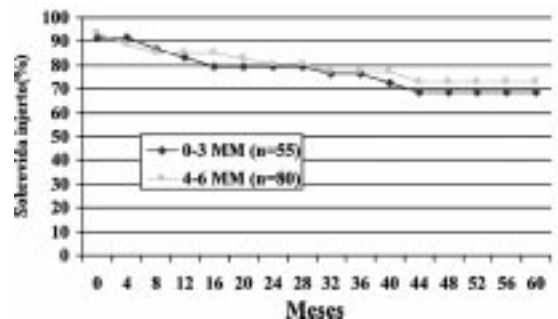


Figura 4. Sobrevida actuarial a 5 años de injerto renal según incompatibilidades HLA A-B+DR.

resulta en una disminución de la sobrevida del trasplante cuando la duración de la isquemia fría es prolongada.<sup>8</sup> Así mismo, la distribución de órganos de donante cadáver basada en histocompatibilidad HLA genera una prolongación del tiempo de espera en los candidatos con antígenos HLA poco comunes o no representados en la población donante; circunstancia exacerbada por las diferencias étnicas dentro de los países.<sup>15</sup>

La discusión en torno a la histocompatibilidad persiste enfocada en sus efectos sobre el acceso y éxito del trasplante renal. A pesar de las innumerables publicaciones sobre el tema, la controversia pareciera persistir debido a la inapropiada extrapolación a la población general de resultados provenientes de grupos específicos, y a la asociación del nivel de histocompatibilidad con variables independientes.<sup>16</sup>

Sólo la evaluación constante de los programas de trasplante llevados a cabo en Chile permitirá generar planteamientos nuevos en torno al sistema de asignación de órganos de donante cadáver que respondan en forma óptima a nuestra realidad local.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM *et al*: Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 588-92
2. Gjetson DW: Survival trends in long-term first cadaver-donor Kidney transplants. En: Terasaki PI and Cecka JM (eds). *Clinical Transplants*, 1991. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992; 225.
3. Opelz G for the Collaborative Transplant Study: Collaborative Transplant Study-10 year report. *Transplant Proc* 1992; 24: 2342-55
4. Teradaki PI, Yuge J, Cecka JM *et al*: Thirty-year trends in clinical kidney transplantation. En: Terasaki PI and Cecka JM (eds). *Clinical Transplants*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1993; 553.
5. Dunn J, Golden D, Van Buren CT *et al*: Causes of graft loss beyond two years the cyclosporine era. *Transplantation* 1990; 49: 349-53
6. Bergmann L, Roper L, Bow LM *et al*: Late graft loss in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2718-9
7. Solez K *et al*: Report of the Third Banff Conference on allograft pathology (july 20-24, 1995) o classification and lesion scoring in renal allograft pathology. *Tranplant Proc* 1996; 28: 441-4
8. Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG *et al*: The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *N Engl J Med* 1994; 331: 765-70
9. Takemoto S, Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM. Equitable allocation of HLA-compatible kidneys for local pools and for minorities. *N Engl J Med* 1994; 331: 760-4.
10. Matas AJ. The impact of HLA matching on graft survival. *Transplantation* 1992; 54: 568-71.
11. Schnitzler M, Hollenbeax S, Cohen D *et al*: The economics implications of HLA matching in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341: 1440-6.
12. Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR *et al*: Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of kidney donors for thirty-two recipients. *Ann N Y Acad Sci* 1966; 129: 500-20
13. Rodríguez MS, Plubins L, Rosati MP *et al*: Programa de trasplante renal en el Hospital San Juan de Dios. *Bol Hosp SJ de Dios* 1999; 46: 105-12.
14. Martínez L, Rodríguez L, Martínez P *et al*: Análisis de sobrevida a 5 años de trasplante renal con donante cadáver: influencia de histocompatibilidad HLA en 100 casos. *Rev Chil Urol* 1995; 60: 123-6.
15. Sanfilippo FP, Vaughn WK, Peters TG *et al*: Factors affecting the waiting time of cadaveric kidney transplant candidates in the United States. *JAMA* 1992; 267: 247-52
16. Opelz G, Mytilineos J, Scherer S *et al*: Analysis of HLA-DR matching in DNA-typed cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1993; 55: 782-5