

# Problemática del trasplante renal en el paciente hiperinmunizado

J. G. Cotorruelo, E. Canga y J. Aranzábal\*.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. \* Coordinador de Trasplantes del País Vasco. Osakidetza

## INTRODUCCION

La existencia de anticuerpos anti-HLA en los pacientes en lista de espera de un trasplante renal supone uno de los problemas más importantes con los que se enfrenta un equipo de trasplantes en la actualidad. Estos anticuerpos aparecen en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de transfusiones sanguíneas, embarazos, abortos o trasplantes fracasados<sup>1</sup>.

Los anticuerpos anti HLA son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra los antígenos de Clase I, estos anticuerpos se pueden dividir por su especificidad en dos tipos, los anticuerpos contra determinantes públicos, que van dirigidos contra un epitopo público o compartido por diversos antígenos HLA y que definen los principales grupos de reacción cruzada y los anticuerpos dirigidos contra determinantes privados que van dirigidos contra un epitopo, que es privativo de un antígeno. Los pacientes hiperinmunizados presentan generalmente un número limitado de anticuerpos, dirigidos contra determinantes públicos y privados de alta frecuencia en la población general, y menos frecuentemente, tienen múltiples anticuerpos dirigidos sólo contra determinantes antigénicos privados de diferentes moléculas de la Clase HLA I<sup>2</sup>.

La sensibilización humoral se determina estudiando la linfocitotoxicidad del suero de los pacientes contra un panel de células de donantes tipados para HLA. El grado de reactividad es expresado en tantos por ciento y los pacientes que tienen una reactividad frente al panel (PRA) superior al 50 % son considerados hipersensibilizados o hiperinmunizados, aunque este límite se establece arbitrariamente y cuanto más alta sea la reactividad, más difícil será encontrar un donante que dé una prueba cruzada negativa.

En un 10 % de los pacientes sensibilizados la alta tasa de reactividad frente al panel, puede ser debida a la presencia de autoanticuerpos linfocitotóxicos no HLA, generalmente de naturaleza IgM. El trasplante renal con una prueba cruzada IgM positiva, no implica mal pronóstico sobre la supervivencia del injerto y, por tanto, debemos descartar su presencia, tratando el suero con Ditiotretol (DDT), que diferencia los anticuerpos de clase IgM de los IgG, porque inactiva la IgM sin modificar la IgG<sup>3</sup>.

Como consecuencia de la sensibilización anti-HLA, los pacientes se ven obligados a esperar más tiempo en la lista de espera hasta conseguir un injerto adecuado y tras el trasplante presentan una menor supervivencia del injerto que los pacientes no sensibilizados<sup>4</sup>. Asimismo, al ser pacientes de alto riesgo inmunológico, la más intensa inmunosupresión a la que son sometidos, conduce a un mayor número de complicaciones y mortalidad.

## ALTERNATIVAS DE ACTUACION

Se han planteado distintas estrategias de abordaje a la problemática de los pacientes hiperinmunizados:

### 1. Prevención de la formación de anticuerpos anti HLA

Es la forma más racional y sencilla de abordar el problema, aunque no siempre será posible.

1.1. Mejorando la supervivencia de los trasplantes. La causa más importante de sensibilización son los injertos fracasados, por tanto, todo avance terapéutico que disminuya el fracaso de los injertos evitará la reentrada de pacientes, probablemente sensibilizados, en las listas de espera. Aunque ha aumentado la supervivencia de los injertos en los primeros años postrasplante, la vida media de los mismos no ha mejorado, siendo el rechazo crónico un desafío aun no resuelto.

Correspondencia: Dr. J. G. Cotorruelo.  
S. Nefrología.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.  
Avda. Valdecilla, s/n.  
Santander.

1.2. Disminuyendo del número de transfusiones pretrasplante. La administración de Eritropoyetina recombinante ha permitido reducir de manera significativa el número de transfusiones pretrasplante y, por tanto, la sensibilización por este motivo<sup>5</sup>.

1.3. Disminuyendo la sensibilización por embarazo. El descenso de la natalidad en las últimas décadas en los Países desarrollados ha disminuido la sensibilización que se ha observado en mujeres múltiples.

## 2. Búsqueda del injerto adecuado

2.1. Trasplante con riñones altamente compatibles, ya sea con un donante vivo HLA idéntico o de cadáver. Debido al gran polimorfismo del sistema HLA la posibilidad de encontrar uno es muy remota, por ello con el fin de aumentar las probabilidades, han surgido Organizaciones Regionales y Nacionales con programas de intercambio de riñones para este tipo de pacientes<sup>6</sup>.

2.2. Trasplantes con injertos que tienen incompatibilidades HLA aceptables. Se estudian los sueros de estos pacientes, con paneles de células específicamente seleccionadas, para determinar que incompatibilidades en los antígenos HLA A y B pueden ser permitidas, porque ellas no originan una prueba cruzada positiva<sup>7</sup>. Con este conocimiento se puede intercambiar riñones que sólo difieran en los antígenos aceptables con una alta probabilidad de que la prueba cruzada sea negativa.

Los estudios para encontrar los antígenos aceptables exigen mucho trabajo de laboratorio y además requieren tener un panel muy amplio de células de donante, tipadas para HLA.

2.3. Programas informáticos que pueden predecir los antígenos aceptables o inaceptables en el donante. Dado que los pacientes hipersensibilizados mantienen una alta tasa de reactividad y un perfil de los anticuerpos HLA constante, a lo largo de muchos meses e incluso años, los resultados de los screening, que mensual o bimensualmente se hacen a los sueros de estos pacientes, permiten elaborar algoritmos que predicen los antígenos HLA A y B del donante que pueden ser aceptables o inaceptables para un paciente sensibilizado<sup>8</sup> y, por lo tanto, también sería posible intercambiar riñones compatibles con una alta probabilidad de dar la prueba cruzada negativa.

## 3. Eliminación de los anticuerpos anti HLA

Desde que se sabe que una prueba cruzada positiva con un suero «histórico» (suero obtenido al menos seis meses antes del trasplante), pero negativa con el suero del momento del trasplante, no contraindica de

manera absoluta el trasplante renal, se ha intentado tratar a los pacientes hiperinmunizados eliminando los anticuerpos anti HLA circulantes y evitando la resíntesis de los mismos.

Con la plasmaféresis no se han obtenido resultados satisfactorios. Más recientemente, se ha utilizado la inmunoadsorción<sup>9</sup>, modalidad terapéutica que se basa en el fenómeno físico-químico de la adsorción de una sustancia sobre la superficie de otra.

En estos pacientes se han utilizado protocolos, que combinan el uso, de una columna de proteína A de estafilococo, que tiene un alta afinidad para la IgG, lo que permite la eliminación de la circulación de los aloanticuerpos anti HLA, con tratamientos con drogas citotóxicas, que minimizan la formación de nuevos anticuerpos. En algunos casos se ha reemplazado la IgG adsorbida con IgG policlonal tratando así de inducir una inmunomodulación que disminuya dicha resíntesis. La eficacia de estos protocolos no ha sido demostrada, pudiendo estar solo indicados en casos muy seleccionados<sup>10</sup>.

## PROGRAMAS SUPRANOSPITALARIOS DE INTERCAMBIO DE ORGANOS PARA PACIENTES HIPERINMUNIZADOS EN ESPAÑA

Los esquemas suprahospitalarios, bien de nivel regional o nacional han permitido multiplicar los donantes potenciales, prerequisite necesario para que los pacientes hiperinmunizados puedan tener una mayor oportunidad de obtener un injerto adecuado.

### Programas Regionales

En España existen tres Programas regionales: Zona Norte, Cataluña y Zona Centro.

#### *Experiencia de funcionamiento del Programa regional de la Zona Norte*

En octubre de 1987 se puso en marcha en la zona Norte un programa de intercambio de órganos para pacientes hiperinmunizados. Este área geográfica agrupa una población de nueve millones trescientos mil habitantes, comprende seis centros de trasplante con sus respectivos laboratorios de histocompatibilidad, y tenía 925 pacientes en lista de espera en 1994, realizándose en ese año 421 trasplantes renales.

El criterio para la entrada de un paciente en el programa es la existencia de una PRA mayor del 75 %

en el suero actual, previa demostración de su naturaleza IgG. Periódicamente se elabora una placa con los sueros de todos los pacientes hiperinmunizados que se reparte entre los diferentes laboratorios de histocompatibilidad de la zona y se actualiza cada seis meses. Los sueros son testados con los linfocitos de todos los donantes obtenidos en el área y se procede al intercambio de un órgano cuando se cumplen los siguientes criterios: prueba cruzada con el suero actual negativa, compatibilidad del grupo sanguíneo, al menos una identidad en HLA B hasta 1991 y dos identidades en HLA A, B y DR posteriormente, ausencia de anticuerpos específicos en el receptor ante antígenos de ese donante y no repetición de antígenos incompatibles en donantes previos.

Hasta diciembre de 1994 entraron en el programa 312 pacientes, de los que se trasplantaron 96 (37 %) y fueron baja por descenso del título de anticuerpos 101 (39 %), fallecieron sin trasplantarse 27 (10 %) y han sido baja por diferentes causas 36 (14 %).

El 11 % de los pacientes trasplantados hicieron un rechazo de tipo humoral. La sensibilización ha tenido una influencia negativa sobre la supervivencia del injerto, que ha sido del 63 % a los tres años, significativamente inferior a la obtenida en cada centro de trasplante para los pacientes no hiperinmunizados, alrededor del 80 %.

La incidencia de los pacientes hiperinmunizados en la lista de espera, se ha mantenido alrededor del 4 % desde el año 1986 y la prevalencia se ha mantenido alrededor del 6 % a lo largo de estos años, lo que indica la efectividad del Programa de Intercambio, ya que no ha habido acumulación de estos pacientes en la lista de espera.

### Programas Estatales

1. *Programa estatal de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados basado en histocompatibilidad.* En 1992 se puso en marcha un Plan Nacional de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados (PRA > 80 % en los últimos seis meses) basado en histocompatibilidad, sin prueba cruzada previa, exigiendo para intercambiarse el órgano, compatibilidad de grupo sanguíneo y un máximo de 2 incompatibilidades en locus diferentes, siempre que se respetara un haplotipo idéntico. Durante los dos años de funcionamiento se han realizado 27 ofertas de riñones, aceptándose en 13 ocasiones, aunque sólo dos pacientes se han podido trasplantar con injertos intercambiados a nivel nacional, debido a que la mayoría dieron la prueba cruzada positiva.

2. *Programa estatal de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados basado en prueba*

*cruzada negativa.* A partir del año 93 se pone en marcha otro Programa Nacional de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados, basado en prueba cruzada previa, exigiendo una PRA superior al 90 % en los últimos seis meses. Este programa ha tenido una amplia aceptación, integrándose en el 17 hospitales que tenían 2.945 pacientes en lista de espera y que en 194 han realizado 962 trasplantes. En los diecisiete meses de funcionamiento, de los 97 pacientes que han entrado en la Placa Nacional, han salido 39, de los cuales 11 lo han hecho por trasplante, 12 por disminución de los anticuerpos, seis pacientes por éxitus y 10 por causas misceláneas. Esta actividad se puede considerar excelente dadas las exigencias requeridas para entrar con objeto de reducir el número de sueros que no complicase excesivamente a los laboratorios de histocompatibilidad.

### CONCLUSIONES

Los programas de intercambio de órganos para pacientes hiperinmunizados han permitido aumentar las probabilidades de trasplante de estos pacientes. Los programas escalonados de intercambio a nivel regional y estatal, según el nivel de sensibilización y/o tiempo de permanencia en lista de espera, pueden ejercer un efecto sumatorio en la probabilidad de trasplante de los pacientes hiperinmunizados, evitando su acumulación en las listas de espera. Los programas de intercambio basados en histocompatibilidad sin prueba cruzada previa, se beneficiarían de estudios en los receptores que predijesen los antígenos aceptables o inaceptables del donante, para evitar que una vez realizado el intercambio, la prueba cruzada positiva imposibilite el trasplante, circunstancia que desincentiva este programa.

### Bibliografía

1. Braun WE Laboratory and clinical management of the highly sensitized organ transplant recipient. *Hum Immunol* 1989, 26:245.
2. Rodey GE, Neylan JF, Whelchel JD, Revels KW y 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, 39:272-280.
3. Roy R, Belles-Isles M, Padre M, Lachance JG y Noel R: The importance of serum dithiothreitol treatment in crossmatching selection of presensitized kidney transplant recipients. *Transplantation* 1990, 50(3):532-534.
4. Turka LA, Goguen JE, Gagne JE y Milford EL: Presensitization and the renal allograft recipient. *Transplantation* 1989, 47:234-240.
5. Grimm PC, Sinai-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN y Ettenger RB: Effects of recombinant

## PROBLEMATICA DEL TRASPLANTE RENAL EN EL PACIENTE HIPERINMUNIZADO

- human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int* 1990, 38 (1):12-18.
6. Amenabar JJ, Alonso A, Alvarez Grande Jy cols.: Programa de intercambio de riñones para pacientes hiperinmunizados de la Zona Norte de España. *Nefrología* 1993, XIII:579-584.
  7. Claas FHJ y Van Rood JJ Transplantation chez les patients hyperimmunisés. In *Actualités nephrologique de l'hôpital Necker* (Paris 1988, Flammarion), 263-269.
  8. Duquesnoy RJ, White LT, Fierst JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y y Starzl TE: Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients for antibodies toward public and private class I HLA determinants. Implications for computerpredicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 1990, 50:427-437.
  9. Ruiz JC, De Francisco ALM y Arias M: Inmunoadsorción terapéutica. *Nefrología* 1991, XI:310-316.
  10. Charpentier BM, Hiese C, Kriess F, Rousseau PH, Farahmand H, Bismuth A y Fries D: How to deal with the hyperimmunized potential recipients. *Kidney Int Suppl* 1992, 38:S176-181.