



Capítulo 39

Inmunobiología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal

Juan Carlos Ruiz San Millán, Manuel Arias Rodríguez,
Marcos López Hoyos, José M. Pastor Martínez

1. INTRODUCCIÓN
2. INMUNOBIOLOGÍA DEL TRASPLANTE
 - 2.1. Sistema principal de histocompatibilidad
 - 2.2. Reconocimiento antigénico y activación de la respuesta inmunitaria
3. ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR DEL TRASPLANTE RENAL
 - 3.1. Tipificación HLA
 - 3.2. Detección de anticuerpos circulantes
 - 3.3. Prueba cruzada
4. EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERINMUNIZADO
5. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA PAREJA DONANTE/RECEPTOR
6. SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE
7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

El avance en los conocimientos de los mecanismos que intervienen en el alorreconocimiento y en los elementos efectores de la respuesta inmunitaria, así como en los mecanismos de inmunorregulación, ha consolidado el trasplante renal. En este contexto, el sistema principal de histocompatibili-

dad y la respuesta humoral han adquirido un peso muy importante en el pronóstico de la intervención.

2. INMUNOBIOLOGÍA DEL TRASPLANTE

2.1. Sistema principal de histocompatibilidad

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. El elevado polimorfismo genético del CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas, y es extremadamente baja la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos. Los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico en el ser humano (antígeno leucocitario humano [*human leukocyte antigen*, HLA]) están en el cromosoma 6. Los más relevantes codifican dos tipos de antígenos con distinta función biológica: los de clase I (*locus* A, B y C) y los de clase II (*locus* DR, DP y DQ).

La traducción de cada gen del sistema HLA da lugar a una proteína homogénea en la que se intercalan algunas regiones muy variables y polimórficas que reciben el nombre de *epítomos* y que se comportan como aloantígenos. Uno de estos epítomos es específico de cada alelo, pero otros pueden ser idénticos a los de alguno o algunos de los posibles alelos de cada uno de los *locus*. Estos motivos compartidos explican las relaciones que tienen entre sí determinadas especificidades (divisiones o *splits*, grupos de reacción cruzada, antígenos públicos) y deben tenerse en cuenta en la interpretación de los estudios de anticuerpos y en la selección de donantes. Los antígenos de clase I aparecen en casi todas las células nucleadas del organismo, en tanto que los de clase II se limitan a las células encargadas de la presentación de antígenos: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas, principalmente.

2.2. Reconocimiento antigénico y activación de la respuesta inmunitaria

Salvo en los casos de gemelos HLA idénticos, en los que las células del injerto son reconocidas como propias, la puesta en contacto del paciente con el injerto activará el sistema inmunitario, que reconocerá a las células extrañas y las destruirá. Esta activación es tanto más intensa cuanto más dispar sean, inmunológicamente, la pareja donante/receptor. La sensibilización previa específica del receptor contra las células del donante puede dar lugar a una destrucción inmediata del injerto a través de mecanismos humorales (anticuerpos anti-HLA) en los que interviene la activación del complemento.

La destrucción de un aloinjerto por el sistema inmunitario del receptor tiene lugar en dos fases bien diferenciadas: una fase inicial en la que se produce el reconocimiento de las células del injerto como extrañas (*fase de reconocimiento o fase de inducción de la respuesta*) y una segunda fase en la que se produce la activación de los mecanismos de destrucción del injerto (*fase efectora*).

Las primeras células del receptor que tienen contacto con el injerto son las células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, macrófagos y células endoteliales), que adquieren y procesan los aloantígenos del donante ensamblándolos junto con moléculas del CMH del receptor en la superficie celular para su presentación a los linfocitos T del receptor, que los reconoce mediante su receptor de células T (*T cell receptor* [TCR]). Esta es la *señal principal* del reconocimiento antigénico por la **vía indirecta**. Se necesita otra señal accesorio, que consiste en la unión de la molécula CD28 del linfocito T con la molécula B7 de la CPA, para que se lleve a cabo el proceso de reconocimiento antigénico (*señal coestimuladora o segunda señal*). Además, existe otro tipo de alorreconocimiento por la **vía directa**, mediante la cual las células T del receptor reconocen directamente los antígenos del CMH sin procesar expresados en la superficie de las CPA del donante. La vía directa parece actuar preferentemente en las fases iniciales del trasplante, mientras que la indirecta lo hace en fases más tardías.

La generación de una correcta señal principal y secundaria induce la síntesis por el linfocito T de interleucina 2 (IL-2) y otras citocinas, así como la expresión del receptor de la IL-2 (IL-2R) en su superficie, lo que permite la expansión clonal de los linfocitos alorreactivos. Según las condiciones locales en que se encuentre el injerto y las sistémicas del receptor, la respuesta aloinmunitaria se dirigirá a un tipo de respuesta CD4⁺. Así, la respuesta Th1, caracterizada por la secreción de interferón γ (IFN- γ), favorece la respuesta celular citotóxica, mientras que la respuesta Th2, definida por la secreción principalmente de IL-4, facilita el rechazo humoral por aloanticuerpos.

3. ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR DEL TRASPLANTE RENAL

3.1. Tipificación HLA

En el caso del trasplante renal, la determinación de los antígenos HLA en donante y receptor es obligatoria, dada la relación incuestionable entre su compatibilidad y la evolución del injerto: la supervivencia del injerto a largo plazo disminuye cuanto mayor es el número de incompatibilidades HLA.

3.1.1. Métodos serológicos

La tipificación por métodos serológicos consiste en la determinación de los alelos del sistema HLA que se expresan en un individuo. Clásicamente se realizaba incubando las células (linfocitos) del receptor con sueros que contienen anticuerpos contra especificidades HLA conocidas. Tras la adición de complemento de conejo, se produce la lisis de las células con aquellos sueros que contengan anticuerpos específicos contra los determinantes antigénicos que expresen en su superficie (**prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki**) (**figura 1**). Un análisis detallado (utilizando varios sueros) de aquellos que producen lisis celular y de los que no la producen permite averiguar los determinantes antigénicos que muestran las células del individuo. Para estudiar los antígenos de clase II de los *locus* DR y DQ hay que separar los linfocitos B del resto.

3.1.2. Análisis del ADN (métodos genéticos)

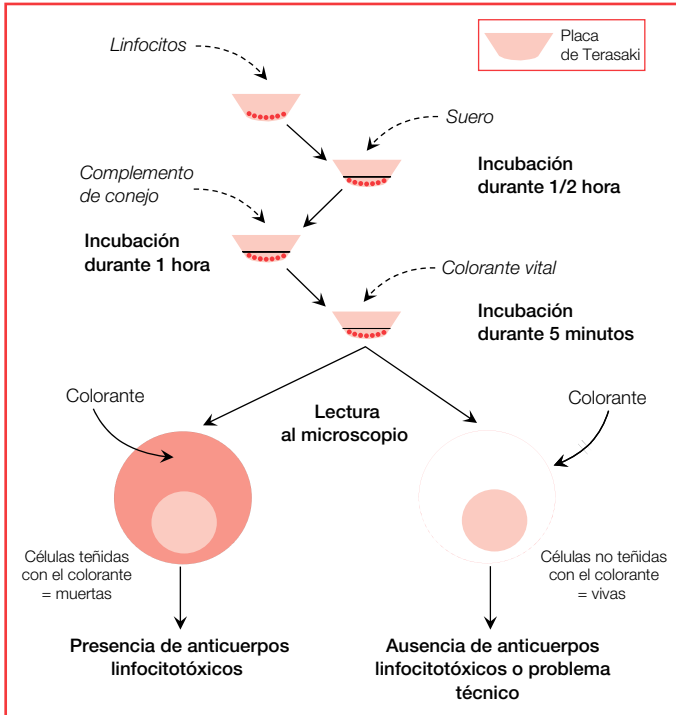
Con la metodología de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction* [PCR]) es posible definir un mayor número de especificidades, aunque esto no tiene una gran utilidad en el trasplante renal, dada la mayor dificultad que implica para encontrar donantes compatibles (**figura 2**).

Las técnicas moleculares se centran en los exones polimórficos 2 y 3 del HLA-I y en el exón 2 del HLA-II. Los métodos moleculares se dividen en tres tipos según se basen en sitios de restricción (secuencias reconocidas por los sitios de restricción), en secuencias específicas y en la conformación de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN). En el caso del trasplante renal, las técnicas más empleadas actualmente son las basadas en secuencias específicas (PCR-SSP y PCR-SSO). *Sus grandes ventajas son su rapidez, sencillez y reproducibilidad.*

La PCR-SSP (*sequence specific priming*) utiliza *primers* que tienen secuencias complementarias de secuencias específicas de las especificidades HLA conocidas. Se pueden emplear múltiples pares de *primers* de forma independiente con la misma muestra de ADN. La PCR-SSO (*sequence specific oligonucleotide*) amplifica todo el *locus* donde se encuentran los exones de HLA-I y HLA-II por PCR. Posteriormente, ese ADN se hibrida con sondas de oligonucleótidos marcadas en una membrana sólida (PCR-SSO directa). Más recientemente se ha adaptado esa técnica en la tecnología Luminex®, en la que las sondas hibridan, no en fase sólida, sino en fase líquida, puesto que están acopladas a un conjunto de microesferas marcadas con dos fluorocromos y análisis mediante citometría de flujo.

3.2. Detección de anticuerpos circulantes

Los pacientes en lista de espera de trasplante renal deben ser objeto de un estudio periódico para detectar la existencia y, en su caso, isotipo y evolución de los títulos de anticuerpos anti-HLA.

**Figura 1**

La prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki es la técnica básica en el estudio inmunológico del trasplante renal. En ella se basan tanto la tipificación serológica de donante y receptor como la detección de anticuerpos anti-HLA en suero y la realización de la prueba cruzada pretrasplante. Consiste en la incubación de una pequeña cantidad de suero con linfocitos en pequeños pocillos. Si en dicho suero existen anticuerpos que reaccionan contra los antígenos de la superficie celular del linfocito, tras la adición de complemento de conejo se producirá la lisis celular. Esta lisis se pone de manifiesto tras la adición de un colorante vital (eosina o azul tripan), que penetra al interior de las células muertas a través de los orificios abiertos por el sistema del complemento.

3.2.1. Detección de anticuerpos por citotoxicidad

La detección de anticuerpos se realiza basándose en la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki. Debe extraerse un suero periódicamente (cada 1-3 meses) para enfrentarlo a un panel de linfocitos representativo de la

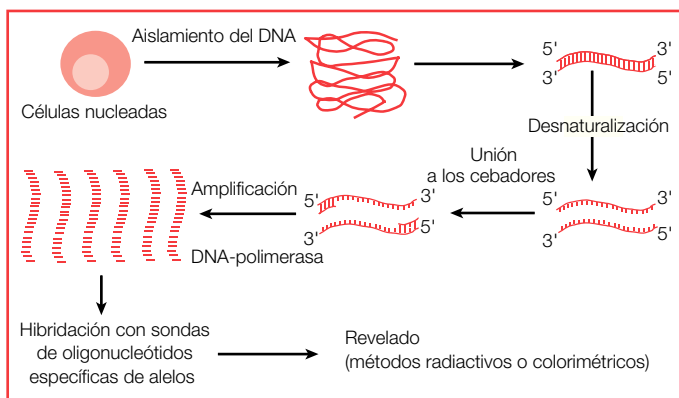


Figura 2

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) consiste en la multiplicación de una pequeña cantidad de ADN utilizando una ADN-polimerasa, que en ciclos repetidos de desnaturalización (separación de las dos hebras del ADN) y síntesis de la cadena complementaria llega a formar millones de copias iguales. Tras este proceso la utilización de sondas de oligonucleótidos específicos de diferentes alelos del sistema HLA permite detectar las especificidades alélicas presentes en el ADN estudiado.

población general (lo cual supone un mínimo de 20 donantes diferentes, y preferiblemente entre 30 y 50). De esta forma se puede determinar el número de donantes contra el que reacciona el suero, lo que se denomina **porcentaje de reactividad contra panel** (*panel reactive activity* [PRA]).

La aparición de anticuerpos anti-HLA es, en la mayoría de los casos, consecuencia de transfusiones sanguíneas (o de derivados), embarazos (o abortos) o trasplantes previos fracasados. Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel se considera que el paciente está **hiperinmunizado**, una situación que marca significativamente el pronóstico de un futuro trasplante. Estos pacientes tienen menos posibilidades de trasplantarse (es decir, de encontrar un donante en el que la prueba cruzada sea negativa), menor supervivencia del injerto en caso de realizarse un trasplante y menor supervivencia del paciente.

Dada la importancia de esta situación, se precisa una evaluación periódica del suero de los posibles receptores en busca de estos anticuerpos, y estudios adicionales tras estímulos antigénicos, fundamentalmente las transfusiones sanguíneas (a los 15-30 días de realizarlas).

Con este tipo de seguimiento es posible definir patrones de respuesta inmunológica ante los estímulos antígenicos. Tras la realización de una transfusión sanguínea hay pacientes que no muestran respuesta de síntesis de anticuerpos, otros presentan una concentración máxima que posteriormente desaparece (en unas pocas semanas) y en otros aparecen anticuerpos que se mantienen a pesar de desaparecer el estímulo. Esta respuesta da una idea de la capacidad inmunológica de los pacientes y permite clasificarlos en «respondedores» y «no respondedores» con vistas al trasplante (grado de compatibilidad exigida, intensidad de la inmunosupresión, etc.).

Además del número de donantes contra el que reacciona un suero, es necesario conocer la máxima dilución a la que siguen actuando dichos anticuerpos, es decir, el **título de anticuerpos**. Cuando un anticuerpo se presenta a títulos altos reacciona no sólo contra el antígeno contra el que va dirigido, sino también contra otros antígenos que muestran cierta similitud a nivel molecular (**grupos de reacción cruzada**). Sólo cuando desciende el título de anticuerpos y se reducen estas reacciones cruzadas se limita su espectro de reactividad. En esta situación, es posible definir las **especificidades antígenicas**, es decir, los antígenos contra los que van dirigidos, que deben ser evitados si se pretende realizar un trasplante.

Según la especificidad los anticuerpos se pueden clasificar en **monoespecíficos** (que reconocen un único antígeno o antígenos que forman parte del mismo grupo de reacción cruzada), **poliespecíficos** (que reconocen antígenos independientes o de diferentes *locus*) e **inespecíficos**. La información obtenida en los dos primeros casos es fundamental en la selección del posible donante, que debe carecer de los antígenos correspondientes a esas especificidades y de los de su grupo de reacción cruzada. En el caso de los anticuerpos inespecíficos lo fundamental es su reactividad. *La detección y caracterización de los anticuerpos anti-HLA en los pacientes en lista de espera de trasplante renal es imprescindible para un correcto manejo de estos pacientes a la hora de realizar el trasplante.*

3.2.2. Detección de anticuerpos por ELISA

La detección de anticuerpos por la técnica del análisis por inmunoabsorción enzimática (ELISA) utiliza antígenos HLA solubles sintetizados o purificados en el laboratorio, de forma que es más fácil y sobre todo más rápido el análisis del suero de un paciente. Al igual que en la técnica de citotoxicidad, la mezcla de antígenos debe ser representativa de la población general. El suero se incuba con el HLA pegado a la placa. Si existen anticuerpos que reconozcan moléculas HLA, se unirán a ellas y quedarán fijados en la placa. En caso contrario, todas las inmunoglobulinas se eliminarán con los lavados. En un paso posterior la presencia de los anticuerpos fijados se determinará tras incubación con un anticuerpo dirigido frente a inmunoglobulina G (IgG) humana conjugado a una enzima. En caso de que haya anticuerpos

anti-HLA esa enzima producirá una reacción colorimétrica al actuar sobre su sustrato en el último paso de la técnica. Esa reacción se cuantifica en un espectrofotómetro. Mediante ELISA se detectan todos los anticuerpos anti-HLA, tanto fijadores de complemento como no fijadores.

Una vez que se ha detectado la presencia de anticuerpos anti-HLA (clase I o II), la especificidad frente a la que se dirigen esos anticuerpos se puede determinar también mediante un ELISA con placas de alta definición o de antígenos únicos, con la misma metodología.

3.2.3. Detección de anticuerpos por citometría de flujo

Esta técnica detecta la presencia de anticuerpos anti-HLA mediante el uso de anticuerpos frente a inmunoglobulinas humanas conjugados a fluorocromos, sin necesidad de que el complemento se fije. El empleo de fluorescencia hace a esta técnica mucho más sensible que la de la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) clásica. En un principio, este método utilizaba, como en la CDC, un panel de linfocitos T (clase I) y B (clase II). La citometría de flujo permite determinar al tiempo si existen anticuerpos anti-HLA y si van dirigidos frente a antígenos de clase I o II.

Para evitar la dependencia de linfocitos, se ha ideado un sistema con micropartículas que llevan adheridas en su superficie las moléculas de HLA. De forma similar al ELISA, existen mezclas de micropartículas recubiertas con moléculas HLA-I y HLA-II que sirven para realizar el cribado de la presencia de anticuerpos anti-HLA. Además, existen micropartículas de alta definición recubiertas con antígenos HLA específicos e individuales, que permiten definir la especificidad del anticuerpo. De este modo, puede realizarse la combinación de antígenos HLA que se desee y determinar la especificidad en un solo tubo. La presencia de anticuerpos se objetiva en el citómetro de flujo al incidir sobre la muestra un haz de láser, el cual excita el fluorocromo que va conjugado al anticuerpo y emite luz a una determinada longitud de onda. Esta señal luminosa es captada por unos detectores, y un complejo sistema informático es capaz de interpretar el resultado. Además, muy recientemente se ha adaptado un sistema de citometría de flujo de cribado múltiple que consiste en un panel de micropartículas coloreadas cubiertas con antígenos HLA-I y HLA-II. Se trata de la tecnología Luminex®, mediante la que se pueden realizar hasta 100 combinaciones de antígenos en una sola suspensión y un mismo ensayo de forma semiautomática.

Una ventaja de la citometría de flujo es que permite cuantificar objetivamente la concentración de los anticuerpos anti-HLA mediante la intensidad media de fluorescencia que alcanza el suero (*mean fluorescence intensity* [MFI]). El equivalente de MFI en Luminex® se denomina MESF (*molecules of equivalent soluble fluorochrome*). En una monitorización postrasplante, no sólo la presencia de anticuerpos, sino las variaciones de la MFI (concentra-

ción del anticuerpo) podrían servir de marcador de la evolución del paciente y su injerto. *No obstante, aún no están claramente establecidos unos valores concretos de MESF que indiquen un grado de sensibilización frente a un antígeno HLA con relevancia clínica.* Metodologías tan sensibles como la citometría de flujo han permitido establecer los **alelos HLA permitidos** del donante en un receptor hipersensibilizado en el estudio pretrasplante.

3.3. Prueba cruzada

La prueba cruzada consiste en el análisis de la sensibilización humoral específica del receptor contra el donante. Esta técnica, basada también en la prueba de microlinfocitotoxicidad de Terasaki e instaurada a mediados de la década de 1960, es obligatoria antes de la realización del trasplante. Con ella se ha conseguido reducir la frecuencia de rechazo hiperagudo hasta valores mínimos.

3.3.1. Prueba cruzada clásica por citotoxicidad

En esencia, esta prueba consiste en la incubación de suero del receptor con linfocitos del donante; si se produce la lisis celular (tras la incubación con complemento de conejo) se interpreta que existen anticuerpos en el suero del receptor específicos contra el donante y riesgo elevado de rechazo hiperagudo. Esta situación se considera una contraindicación absoluta para la realización del trasplante. Habitualmente la prueba se lleva a cabo con el suero que históricamente haya mostrado una mayor reactividad y con el más reciente, congelados previamente. Cabe la posibilidad de que exista reactividad en sueros recogidos un tiempo atrás, sin que pueda detectarse en sueros más recientes. Esta situación, que se suele definir como *prueba cruzada histórica positiva y actual negativa* tiene una especial significación y su interpretación es discutida, aunque *en general puede aceptarse la realización del trasplante cuando la prueba cruzada con suero actual es negativa y se detecta reactividad en sueros antiguos de más de un año.*

En ocasiones pueden existir *anticuerpos no linfocitotóxicos (que no producen una prueba cruzada positiva) que sean nocivos para el injerto.* Esto puede ser debido a la existencia de anticuerpos anti-HLA no reconocidos o a la de diferentes anticuerpos no dirigidos contra el sistema HLA, entre los cuales los más importantes son los anticuerpos dirigidos contra el sistema antigénico endotelio-monocítico. Entre estos anticuerpos han adquirido importancia los anticuerpos anti-MICA. *MICA codifica en la misma región del cromosoma 6 humano que HLA y también es polimórfico, por lo que funciona como un aloantígeno, capaz de generar una alorrespuesta humoral.* Sin embargo, sólo se expresa en células endoteliales, especialmente tras activación, por lo que no se pueden detectar en una prueba cruzada convencional. Los anticuerpos anti-MICA también pueden detectarse por tecnología de citometría de flujo y Luminex®, aunque su verdadera relevancia no está claramente establecida.

3.3.2. Otros métodos

Cuando se sospeche la existencia de anticuerpos anti-HLA a pesar de una prueba cruzada negativa, es posible aumentar la sensibilidad de la técnica aumentando el período de incubación (1 h la primera fase y 2 h la segunda) o bien añadiendo anticuerpos antiinmunoglobulina humana (para detectar aquellos anticuerpos incapaces de activar el complemento). Sin embargo, el método más sensible es la realización de la prueba cruzada por citometría de flujo, capaz de detectar anticuerpos en títulos muy bajos. Aunque no está claro si los anticuerpos detectados con este método son realmente nocivos, parecen relacionarse con rechazos más frecuentes y más graves, así como con menor supervivencia a medio plazo, sobre todo en aquellos pacientes que perdieron un primer trasplante de forma precoz y en pacientes sensibilizados previamente al trasplante. *En estos pacientes de alto riesgo es aconsejable la realización de la prueba cruzada por uno de estos métodos para asegurarse de la ausencia de sensibilización.*

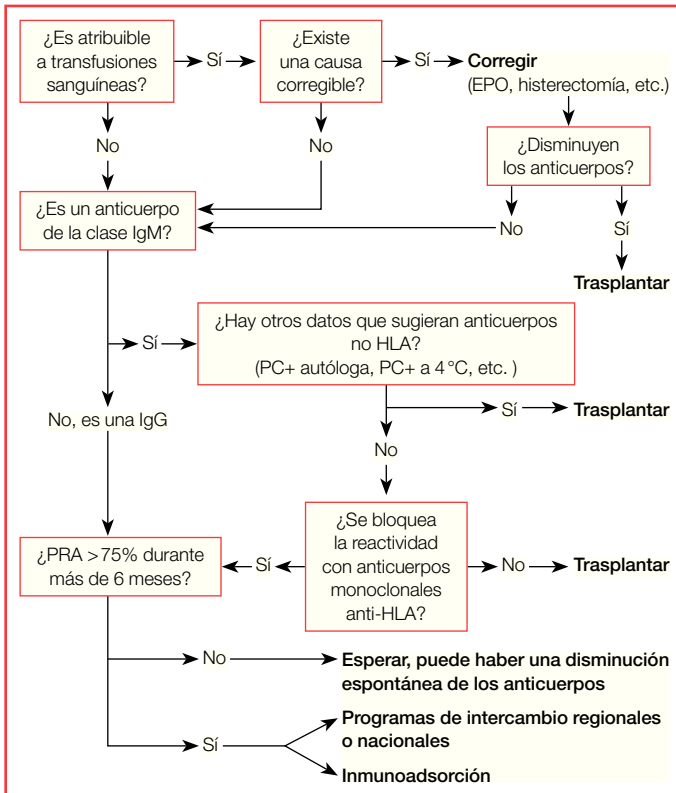
4. EVALUACIÓN DEL PACIENTE HIPERINMUNIZADO

La **figura 3** resume los pasos que hay que seguir en la evaluación del paciente hiperinmunizado, orientando el tratamiento. En primer lugar, es preciso descartar causas corregibles, como son las transfusiones sanguíneas. En caso contrario un análisis detallado de la naturaleza de los anticuerpos presentes en el suero del paciente permitirá la diferenciación de aquellos anticuerpos realmente importantes y de los que no lo son. Cuando se confirme la existencia de anticuerpos dirigidos contra determinantes de los antígenos HLA que persisten después de varios meses de seguimiento, será preciso poner en marcha mecanismos especiales que permitan la obtención de un órgano adecuado para el paciente.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA PAREJA DONANTE/RECEPTOR

La selección del receptor adecuado es un proceso complejo en el que se tienen en cuenta factores inmunológicos y no inmunológicos (edad, tiempo en diálisis, trastornos asociados, etc.). El aspecto inmunológico es de suma importancia, especialmente en pacientes hiperinmunizados, trasplantados y que perdieron un primer injerto de forma precoz por rechazo agudo. En la **figura 4** se muestra un algoritmo orientativo de aquellos factores que es preciso tener en cuenta durante este proceso y de su importancia.

Existen dos factores que son prácticamente condición imprescindible para la realización del trasplante: la compatibilidad (preferiblemente iden-

**Figura 3**

Algoritmo que muestra los pasos que seguir en la evaluación de los pacientes hiperinmunizados (con porcentaje de reactividad contra panel (panel reactive activity, PRA > 75%), con vistas a la caracterización exacta de los anticuerpos presentes en el suero, para orientar la actitud terapéutica según los resultados obtenidos en cada caso. EPO: eritropoyetina; PC+: prueba cruzada positiva.

tidad) de grupo sanguíneo y la negatividad de la prueba cruzada. Aunque la prueba cruzada sea negativa en aquellos pacientes que hayan perdido un trasplante previo, se recomienda no utilizar donantes que compartan incompatibilidades con el primer trasplante, ya que existe la posibilidad de sensibilización previa contra alguno de estos antígenos que no haya sido detectada por la prueba cruzada. La existencia de incompatibilidad

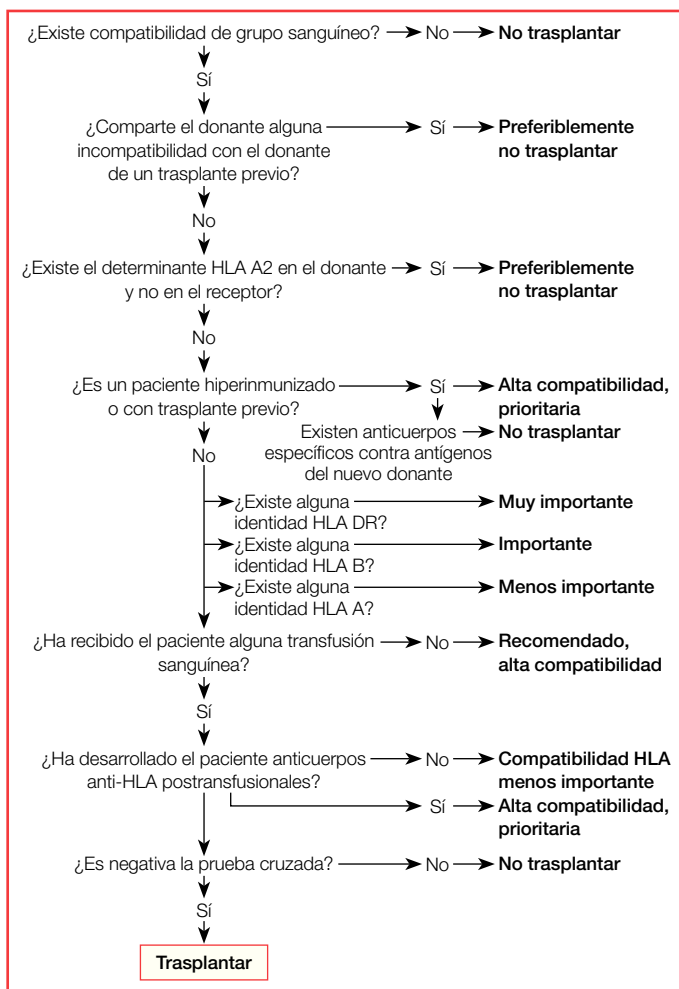


Figura 4

Resumen de los diferentes factores que hay que considerar, desde el punto de vista inmunológico, en la selección de la pareja donante/receptor. Salvo algunos aspectos, como la negatividad de la prueba cruzada y la compatibilidad de grupo sanguíneo, en la mayoría de los casos las recomendaciones deben considerarse relativas y, en cualquier caso, deben ser tenidas en cuenta de forma global, dado que unos factores pueden influir en la importancia de otros.

para el determinante HLA A2 (donante A2+ y receptor A2-) supone un riesgo marcado de sensibilización del receptor contra dicho antígeno, ya que se trata de una molécula fuertemente inmunógena. Esta situación limita considerablemente la posibilidad de un segundo trasplante, ya que el determinante A2 aparece en alrededor del 45% de la población (y, por tanto, de los donantes). Por este motivo se recomienda no realizar trasplantes de donantes A2+ a receptores que no posean dicho determinante antigénico.

Los pacientes hiperinmunizados o con trasplantes previos son dos grupos de receptores de alto riesgo inmunológico. En ellos la posibilidad de rechazo grave (hiperagudo, acelerado o agudo), bien por anticuerpos preformados o por memoria inmunológica, es alta, y es muy importante encontrar donantes con elevada compatibilidad HLA. Estos pacientes se incluyen con frecuencia en programas de intercambio entre diferentes centros de trasplante para aumentar la posibilidad de encontrar donantes compatibles.

La existencia de compatibilidad HLA es un factor que influye sensiblemente en la supervivencia del injerto a medio y largo plazo en todo tipo de receptores. Este efecto es independiente del tipo de inmunosupresión utilizado. Sin embargo, no es homogéneo para los diferentes *locus* del sistema HLA. Así, la existencia de compatibilidad en el *locus* DR ha demostrado la mayor influencia en dicho parámetro, seguido de la compatibilidad en el *locus* B. La compatibilidad en el *locus* A prácticamente no influye en la supervivencia del injerto (aunque puede tener importancia a la hora de evaluar el riesgo de sensibilización tras la pérdida del injerto, como ya se comentó). Hay que intentar conseguir una elevada compatibilidad en el *locus* DR y secundariamente en el B. En los últimos años, con las nuevas metodologías, han aparecido evidencias acerca de la importancia del *locus* DP y DQ en la supervivencia del injerto y el pronóstico del trasplante renal.

6. SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE

Tras el trasplante renal, la aparición de anticuerpos anti-HLA específicos contra alguno de los antígenos del donante (anticuerpos específicos de donante) es uno de los criterios, junto con los datos histológicos de la biopsia renal, para el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos o rechazo humoral, una situación que se diagnostica cada vez con más frecuencia, por lo que deben ser específicamente buscados en los pacientes en los que se sospeche este diagnóstico. Las técnicas de ELISA y citometría de flujo permiten obtener los resultados de manera rápida, lo que resulta esencial para tomar decisiones terapéuticas.

7. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dyer PA, Martin S, Sinnott P. Histocompatibility testing for kidney transplantation: an update. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl. 1):23-8.
- Lee PC, Terasaki PI, Takemoto SK, Lee PH, Hung CJ, Chen YL, et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation* 2002;74:1192-4.
- McKenna RM, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation* 2000;69:319-26.
- Mizutani K, Terasaki P, Hamdani E, Esquenazi V, Rosen A, Miller J, et al. The importance of anti-HLA-specific antibody strength in monitoring kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007;7:1027-31.
- Opelz G. Collaborative Transplant Study. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet* 2005;365:1570-6.
- Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003;75:43-9.
- Sumitran-Holgersson S, Wilczek HE, Holgersson J, Söderström K. Identification of the nonclassical HLA molecules, mica, as targets for humoral immunity associated with irreversible rejection of kidney allografts. *Transplantation* 2002;74:268-77.
- Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National Conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1033-41.
- Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:665-73.
- Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004;4:438-43.