

SELECCIÓN DE RECEPTORES PEDIÁTRICOS EN TRASPLANTE DE RIÑÓN

SELECTION OF PEDIATRIC RENAL TRASPLANT RECIPIENTS

DRA. VIOLA M. PINTO S. (1, 2)

1. SERVICIO DE PEDIATRÍA, UNIDAD DE NEFROLOGÍA. HOSPITAL DE NIÑOS DR. EXEQUIEL GONZÁLEZ CORTÉS. CLÍNICA LAS CONDES.

2. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

vpinto@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El trasplante renal es la terapia de elección para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) en pediatría. La evaluación previa debe ser cuidadosa, para minimizar los riesgos del trasplante y de las condiciones que afecten la sobrevivencia del paciente y del injerto. El estudio comprende una adecuada selección del donante, y una evaluación completa del paciente, que debe considerar la etiología de la ERCT, las infecciones e inmunizaciones que ha presentado el paciente a lo largo de su vida, así como el estado serológico para ciertas infecciones relevantes como el CMV y EBV. El estudio inmunológico comprende antecedentes de eventos sensibilizantes, tipificación de grupo sanguíneo y HLA, estudio de anticuerpos y pruebas cruzadas (XM), que permita predecir los riesgos de rechazo y planificar estrategias de inmunosupresión individualizadas, de acuerdo a cada situación particular. Se describen los nuevos métodos de estudio, en fase sólida, de la respuesta aloinmune.

Palabras clave: Epidemiología, evaluación trasplante renal pediátrico.

SUMMARY

Kidney transplantation is the therapy of choice for management of chronic renal disease (ESRD) in children. The appraisal should be careful to minimize the transplant risks and conditions that affect patient and graft survival. The study includes an adequate selection of the donor, and

a thorough patient evaluation, which must consider the etiology of ESRD, infections and immunizations presented by the patient throughout their lives, and the serologic status for certain relevant infection, as CMV and EBV. The immunological assesment includes accurate donor typing, history of sensitizing events, blood group and HLA typing and HLA antibody study and crossmatch (XM), to predict the risk of rejection and plan individualized strategies of immunosuppression, according to each particular situation. Novel methods of measuring T-cell alloimmune potential are briefly discussed.

Key Words: Epidemiology-evaluation-kidney transplantation-pediatric.

INTRODUCCIÓN

La progresión de la Enfermedad renal crónica (ERC) hacia la fase terminal, es una realidad habitual e inexorable, una vez que se ha establecido un deterioro significativo de la función renal, independiente de la causa que la originó.

Las alternativas terapéuticas actuales en el paciente pediátrico, con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) incluyen tratamientos de sustitución de la función renal, transitorios, como la diálisis, y terapias definitivas como el Trasplante renal.

Los avances médicos y quirúrgicos, de los últimos años, han permitido que un creciente número de niños accedan al trasplante y una mejoría significativa en la sobrevivencia de pacientes e injertos (1, 2). Para la ma-

yoría de los pacientes (receptores), seleccionados en forma adecuada, el trasplante renal mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad, comparado con los pacientes que se mantienen en diálisis.

Los estudios colaborativos, y los sistemas de registro, especialmente el NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) iniciado en el año 1987, han permitido identificar los factores que influyen la sobrevida del trasplante pediátrico, especialmente en lo que se refiere a utilización adecuada de diferentes inmunosupresores para prevención del rechazo agudo y crónico, así como la profilaxis y tratamiento de infecciones (3).

Por los resultados obtenidos con esta modalidad terapéutica, así como por la calidad de vida obtenida, y los menores costos involucrados en esta nueva condición, el trasplante renal es la terapia de elección para el niño con ERCT.

Los procedimientos de sustitución renal, como la diálisis peritoneal o hemodiálisis, son terapias transitorias en el paciente pediátrico, quien siempre debe ser considerado un candidato para Trasplante renal (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos obtenidos a través de la encuesta nacional realizada el año 2007 por la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría, reportan una incidencia de ERC de 10,32 pacientes por millón de habitantes <15 años y una prevalencia de 64 por millón de habitantes <15 años (5).

Las causas más frecuentes de ERCT, que llegan al trasplante, en este grupo son:

- Hipo/displasia renal : 26,0%
- Glomerulopatías : 19,0%
(Glomeruloesclerosis focal y segmentaria 6%)
- Infección urinaria y Reflujo : 16,0%
- Uropatías Obstructivas : 14,0%
- Nefropatías Vasculares : 8,5%
- Enfermedades hereditarias : 7,6%

EVALUACIÓN DEL RECEPTOR

Haciendo las consideraciones de que cada candidato a trasplante es un individuo diferente y que enfrenta condiciones clínicas y psicosociales únicas, es muy difícil lograr una evaluación que cubra todas las necesidades individuales.

Sin embargo, el avance del conocimiento y la experiencia clínica, de los diferentes grupos de trasplante, alrededor del mundo, ha permitido trabajar en consensos, recomendaciones y Guías de Práctica Clínica, que facilitan la evaluación de los candidatos a trasplante renal. Los futuros candidatos deben ser cuidadosamente evaluados, con el propósito de reducir los riesgos del receptor y corregir condiciones que afecten la sobrevida del injerto (1, 2, 4, 6).

En ocasiones la evaluación puede ser completada antes de la falla terminal y el paciente optar por un trasplante preventivo (antes de iniciar la diálisis). Existen algunos factores adversos a la selección de esta modalidad, como la pérdida de utilización de la función de los riñones nativos en su máxima capacidad y la pérdida de la inmunosupresión condicionada por la uremia, que podría teóricamente reducir el riesgo de rechazo post trasplante. Además se ha sugerido que en estos pacientes la adherencia a la terapia inmunosupresora en el post trasplante sería menor, por no haber experimentado la morbilidad asociada a la diálisis, la cual es considerada como un estímulo para reforzar la adherencia. Esta desventaja, debiera tenerse presente fundamentalmente en adolescentes (7, 8).

Sin embargo, el NAPRTCS (3) ha reportado que la sobrevida mejora cuando el paciente es trasplantado en forma preventiva, cifra que alcanza actualmente al 25% de los pacientes que acceden por primera vez a un trasplante, siendo más frecuente en pacientes con Donante Vivo (DV), 34%, que Donante Cadáver (DC), 13%. A la vez la experiencia reportada por los centros europeos de trasplante, demuestra sobrevida para injerto renal al menos iguales que para los pacientes en diálisis. Y recomiendan esta modalidad, en vista de los beneficios otorgados en relación a calidad de vida y a la mayor sobrevida, a largo plazo, si se considera que hay una menor exposición a la Insuficiencia renal y a los efectos deletéreos de la uremia, como la hipertensión arterial asociada (7, 8).

La evaluación inicial de un candidato para trasplante renal, debe permitir identificar las posibles barreras que permitan un trasplante exitoso. Además debe considerar la entrega de información al paciente y/o su grupo familiar, sobre los riesgos y beneficios del trasplante.

Existen contraindicaciones absolutas y relativas, para que un paciente acceda a un Trasplante, que se señalan en la Tabla 1.

TABLA 1. CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE

Absolutas	Relativas
Neoplasia no controlada	Incompatibilidad ABO
Alcoholismo o drogadicción	Infección viral (VIH, VHB, VEB)
Falla multiorgánica	< 6 meses de edad
Crossmatch CDC-AHG(+) (actual)	R. Mental severo y/o discapacidad adicional

FACTORES QUE AFECTAN EL TRASPLANTE

Edad del receptor

La edad óptima para el trasplante en los niños pequeños, permanece en controversia. Muchos centros han optado por esperar una edad o un peso mínimo, basados en que historicamente los niños pequeños te-

nían menor sobrevida atribuida a mayor incidencia de rechazo, función renal retardada y complicaciones técnicas de la cirugía, que condicionan mayor incidencia de trombosis vasculares (1, 2, 3). Actualmente, con la mayor experiencia de los equipos médicos y mejor inmunosupresión, no se observan diferencias significativas en la sobrevida del injerto, por lo cual la tendencia sigue siendo trasplantar niños mayores de 1 año.(4). El niño pequeño que sobrevive al período precoz post trasplante tiene una mejor sobrevida que cualquier otro grupo.

La peor sobrevida de injertos, la tienen los adolescentes, lo cual queda evidenciado tanto en los resultados del estudio multicéntrico chileno, como en reportes de distintos grupos extranjeros (9, 10, 11). Los adolescentes tienen una mayor incidencia de rechazo agudo tardío, consecuencia habitualmente de falta de adherencia al tratamiento. Se ha atribuido este problema a la ausencia de supervisión paterna, conflictos entre padres e hijos, enfermedades psiquiátricas, trastornos cognitivos y crisis familiares entre otros. Los adolescentes deben ser activamente involucrados en los procesos relacionados con el trasplante, y en caso de manifestar su negativa, el trasplante debe ser postergado (1, 9).

Edad del donante

El riesgo de pérdida de injerto es mayor cuando se usan donantes cuya edad es < de 6 años y > de 55 años, existiendo un riesgo equivalente para ambos grupos. En la selección del donante se recomienda considerar otros factores como parrear la edad, y mantener la relación peso entre el donante y el receptor a un valor sobre 1 (1, 2).

En el pasado los niños eran seleccionados para recibir preferentemente donantes cadavéricos < 10 años de edad (3). Estos donantes se asocian a mala evolución, consecuencia de complicaciones técnicas, especialmente trombosis del injerto. El NAPRTCS reporta que los receptores de donantes < 10 años ha disminuido significativamente. Los donantes cadavéricos mayores de 50 años tampoco son recomendables para pacientes pediátricos, observándose un aumento en la incidencia de rechazo agudo, en este grupo de pacientes, lo que afecta la sobrevida del injerto a largo plazo (1,2,12,13).

Datos publicados recientemente por OPTN/UNOS (Organ Procurement Transplantation and Network / United Network of Organ Sharing) sugieren que el uso de riñones de Donante Vivo < 55 años, ofrece al receptor pediátrico mejor sobrevida cuando se compara con receptores de Donante Cadavérico, incluyendo los del DC ideal (12, 13).

Estado neurológico y mental

La capacidad intelectual, nivel de escolaridad, el desarrollo psicomotor y emocional tienen un impacto relevante en la sobrevida del injerto y deben ser evaluados previamente. El déficit cognitivo o el retardo mental no deben excluir automáticamente al paciente de un posible trasplante (1).

La ERC se asocia con deterioro en las funciones cognitivas, que mejoran después del trasplante. Más aún los niños con deterioro irreversible de

sus capacidades cognitivas, también pueden evolucionar favorablemente después del trasplante, si cuentan con una red de apoyo suficiente, lo que les proporciona una mejor calidad de vida.(2,12).

Esta condición debe ser discutida ampliamente con los padres, e incluso solicitar ayuda al Comité de ética local, para evaluar los beneficios del trasplante así como para garantizar la adherencia al tratamiento y un adecuado seguimiento posterior.

Enfermedad renal primaria

En contraste con el adulto, las enfermedades renales primarias, responsables de la ERCT en el niño, son en su mayoría congénitas o hereditarias. Deben ser evaluadas adecuadamente, porque pueden provocar problemas en el riñón trasplantado, disminuyendo la sobrevida del injerto.

Evaluación de la vía urinaria

Los candidatos a trasplante renal deben ser clasificados de acuerdo a las alteraciones fisiopatológicas y anatómicas del tracto urinario, las que deben ser resueltas antes del trasplante (1, 13, 14). Por estos motivos la Uretrocistografía miccional y el Estudio urodinámico son indispensables en todo paciente con sospecha de malformación del tracto urinario. En la Infección Urinaria recurrente asociada a Uropatía Obstructiva o Reflujo Vesicoureteral severos, puede ser necesaria la nefroureterectomía, si bien no hay consenso sobre este punto. La presencia de los riñones nativos y diuresis residual permiten un manejo más adecuado de los fluidos en la etapa dialítica y en los primeros días del trasplante. Además facilita la reparación de la vía urinaria en caso de complicaciones quirúrgicas posteriores al trasplante, como la necrosis del uréter del riñón trasplantado (1, 2, 14).

El trasplante en una vejiga disfuncional puede llevar con frecuencia a complicaciones urológicas, que contribuyan a una sobrevida menor del injerto, por lo cual es muy importante realizar un estudio completo, para definir la necesidad de ampliación vesical, reeducación vesical y/o cateeterismo vesical intermitente (14, 15).

Otras situaciones en las que es pertinente, considera la nefrectomía de los riñones nativos, previo al trasplante son: hipertensión arterial severa, proteinuria masiva y riesgo de cáncer renal (Síndrome de Denis-Drash).

Síndrome Nefrótico

La proteinuria presente en el Síndrome Nefrótico Corticorresistente (SNCR) es un hallazgo común en la ERC y si bien tiende a disminuir en la medida que disminuye la función renal residual, esta puede persistir incluso estando el paciente en fase terminal. La desnutrición, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y los estados de hipercoagulabilidad asociados a esta condición contribuyen a la trombosis del injerto, por lo cual se sugiere la nefrectomía médica o quirúrgica, de los riñones nativos antes del trasplante. Sin embargo este concepto también es controvertido (16, 17).

Recurrencia de la Enfermedad renal primaria

Se estima que la recurrencia causa un 6% de las pérdidas de injerto, aun-

que esta cifra puede estar subestimada por un número importante de rechazos y disfunciones crónicas que no son documentadas con biopsia (3).

Una de las enfermedades que presenta más comúnmente recurrencia es la GEFS, con una incidencia de 30-40% en el primer trasplante y hasta de 80% en segundos trasplantes. De los que recurren, 50% pierden el injerto. La recurrencia exhibe un espectro de severidad, desde la no función primaria hasta la proteinuria crónica, con deterioro lento y progresivo de la función renal (17).

Factores de riesgo identificados: Progresión rápida de la enfermedad a la fase terminal (< 3años), debut en pacientes > 6 años, hiperplasia mesangial difusa en la biopsia, nefrectomía de los riñones nativos y terapias de inducción, en el trasplante.

La sobrevida del injerto en estos pacientes con recurrencia, es significativamente menor y se pierde el efecto beneficioso del trasplante con DV. A pesar de ello, con la disponibilidad actual de nuevos tratamientos preventivos y terapéuticos, la evolución es potencialmente excelente, por lo que el trasplante DV debe ser considerado (17, 18, 19).

En la etiopatogenia de la enfermedad, se ha postulado la existencia de un Factor de Permeabilidad (FP) circulante, el cual podría iniciar la injuria glomerular. Esto ha sido apoyado por la efectividad de la plasmáferesis (PP) en inducir remisión. La PF practicada en forma preventiva antes del trasplante y después del mismo, en caso de recurrencia, ha demostrado ser efectiva mejorando la sobrevida del injerto en aquellos que alcanzan remisión.

También se ha observado un rol patogénico de las células B, en la generación de este FP. Este FP no ha sido bien caracterizado aún, pero se sospecha que sería una molécula de bajo Peso Molecular, probablemente una citoquina, con estructura similar a fragmentos de Inmunoglobulina. El rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico, anti- CD20, podría inducir remisión a través de disminución de las células B, eliminando la producción de Inmunoglobulinas y disminución la presentación antigénica por LB a LT. Reportes recientes muestran resultados promisorios con esta terapia (19, 20).

En la última década, diversas mutaciones, entre ellas el gen NPHS2 que codifica para podocina, han sido observadas en pacientes con formas familiares y esporádicas del SNCR y se ha observado un riesgo reducido de recurrencia en portadores de dos mutaciones patogénicas del gen. Esto plantea la necesidad de practicar este estudio en todos los pacientes con GEFS, corticorresistentes y ciclosporina resistentes, para establecer riesgo de recurrencia, pronóstico y conductas terapéuticas (17, 18).

El Síndrome Nefrótico congénito (mutación en el gen NPHS1 que codifica para nefrina), presenta recurrencia hasta en un 25% de los casos. La recurrencia del Síndrome Hemolítico Urémico se reporta en un 8.2% de los pacientes y no se ha demostrado asociación con inmunosupresores inhibidores de la calcineurina (21).

La recurrencia de la nefropatía por Ig A, es frecuente en el post trasplante. En los centros que realizan biopsias renales de protocolo, alcanza a 50-60% de recurrencia histológica. La incidencia estimada de pérdida del injerto, a 10 años, alcanza 9,7%.

Otras glomerulopatías que pueden recurrir en el post trasplante son Schonlein Henoch y glomerulonefritis mesangiocapilar (21).

Enfermedad maligna preexistente

Pacientes portadores de neoplasia con riesgo vital, pero que potencialmente están curados, pueden ser candidatos para trasplante, transcurrido un intervalo apropiado. El tumor de Wilms es la neoplasia que con mayor frecuencia causa enfermedad renal crónica en el niño, afectando a 1:10.000 niños, pudiendo ser bilateral en un 5-7% de ellos (1, 3, 22). El reporte del NAPRTCS 2005, muestra que los pacientes trasplantados en un período ≤1 año después del tratamiento quimioterápico tienen recurrencia o metástasis en 47%, comparado con 0% en aquellos que esperaron entre 1-2 años para trasplantarse (3, 22). La causa de recurrencia son las metástasis o la remoción incompleta del tumor. Las metástasis pulmonares a diferencia de las abdominales, no parecen aumentar la mortalidad o el riesgo de recurrencia. La recomendación actual apoya un período de 1-2 años, post quimioterapia, para acceder al trasplante. En este grupo la sobrevida observada es comparable a la de otras patologías (22).

Infecciones

La relación entre dosis de inmunosupresión e infección ha sido bien documentada. Por estos motivos, cuando sea posible, todas las infecciones deben ser erradicadas, antes del trasplante (1, 2, 3, 13, 23, 24). Uno de los principales propósitos de la evaluación previa, es eliminar las infecciones que puedan persistir post trasplante y poner en riesgo la vida del receptor. En las primeras etapas del trasplante se requiere inmunosupresión máxima, motivo por el cual el trasplante está contraindicado en todo paciente portador de una infección activa y se recomienda un plazo de espera de 15 días, después de controlada la infección.

Las infecciones virales son de ocurrencia habitual en los niños, por lo cual es muy importante en todo candidato a trasplante conocer el estado previo de exposición a virus así como las vacunas recibidas, y cuando sea posible vacunarlos contra las infecciones más prevalentes. Muchos pacientes pediátricos no han estado expuestos a virus, especialmente de la familia de los herpes virus (varicela zoster, herpes simple, citomegalovirus, Epstein-Barr virus) lo que condiciona gran riesgo de morbimortalidad (23, 24).

El citomegalovirus (CMV) es considerado el patógeno oportunista más frecuente y está asociado con morbimortalidad significativa. Este patógeno se caracteriza por desarrollar estrategias que le permiten evadir la respuesta inmune, permaneciendo en forma latente en el individuo, pudiendo reactivarse en casos de inmunosupresión. La infección se manifiesta generalmente durante los primeros 6 meses post trasplante. Dependiendo del estado serológico del receptor puede presentarse como

una primo infección o una reactivación, que cause efectos directos como un Síndrome viral agudo, afección de distintos órganos como neumonitis, hepatitis, nefritis o enterocolitis. También puede causar efectos indirectos como rechazo, riesgo de enfermedad linfoproliferativa e incluso muerte. La incidencia de infección es 3 veces mayor en donante sero(+)/receptor sero(-). Por estos motivos el conocimiento del estado serológico donante/receptor es importante para definir las estrategias de profilaxis y vigilancia post trasplante. Más aún cuando se utilizan esquemas inmunosupresores potentes, los cuales aumentan el riesgo de enfermedad invasiva (23, 24).

El virus de Epstein-Barr (EBV) está asociado a Enfermedad Linfoproliferativa Post Trasplante (PTLD). La prevalencia varía según el órgano trasplantado, siendo para el riñón de 1.2 a 9% (3, 4). Los receptores que no han tenido exposición previa al virus (serología negativa), como lo son habitualmente los pacientes pediátricos, están en gran riesgo de desarrollar un PTLD. El tipo y la intensidad de las terapias inmunosupresoras actuales, son factores de riesgo independiente. Con el uso de anticuerpos antitimocitos (ATG), los pacientes son incapaces de iniciar una respuesta citotóxica específica contra el EBV. Por estos motivos conocer la condición serológica previa al trasplante y la vigilancia, midiendo la carga viral, permite identificar grupos de riesgo y desarrollar estrategias de prevención (23).

Inmunizaciones

Los pacientes con ERC presentan una respuesta inmunológica alterada. El

compromiso inmunológico se acentúa con el deterioro de la función renal presentando una respuesta variable a las inmunizaciones, en cualquiera de los modos de sustitución renal, hemodiálisis, peritoneodiálisis o trasplante renal, por lo que se recomienda la vacunación en etapas precoces de la ERC. Sin embargo, esto no siempre es posible, por lo cual a veces es necesario vacunar después del trasplante (1, 2, 4, 13, 23, 25).

Las recomendaciones para pacientes pediátricos candidatos a trasplante de órganos, se observan en la Tabla 2.

FACTORES QUE AFECTAN LA SOBREVIVA DEL INJERTO SELECCIÓN DEL DONANTE

Donante vivo. La selección del donante es un factor clave en el éxito del trasplante.

Los resultados del trasplante renal en término de sobrevivencia del injerto, con donante Vivo (DV) son superiores a corto y largo plazo. Esta diferencia se ha hecho menos notoria en la última década, probablemente relacionado con los nuevos esquemas inmunosupresores (1, 2, 3, 4, 12, 13, 26). Las ventajas que ofrece un DV son:

- Menor tiempo de espera para trasplante.
- Menor tiempo en diálisis o sin diálisis previa.
- Mejores condiciones al momento de la cirugía.
- Mejor compatibilidad HLA.

TABLA 2. INMUNIZACIONES

VACUNA	EDAD	DOSIS	RECOMENDACIÓN
BCG	R.N.	1	No en inmunosuprimidos
DPT	Esquema habitual en < 7 años	5	
DT	Desde los 7 años	1	
Polio	Esquema habitual	5	No en inmunosuprimidos
Polio inactivada	Esquema habitual	5	En inmunosuprimidos y contactos
Haemophilus influenza b	Esquema habitual	3	
Influenza	> 6 meses	1 (c/vacuna previa) 2 (s/vacuna previa)	1 vez al año otoño
Neumocócica conjugada	< 2 años	4	
Neumocócica polisacárida	> 2 años	1	Revacunar c/2-3 años, Medir niveles Ac
Hepatitis B	Desde R.N.	3	Serología previa y Anual. Repetir dosis con títulos <10 mIU/ml
Hepatitis A	> 2 años	2	En etapa precoz
Trivírica	Esquema habitual	1	No en inmunosuprimidos
Varicela	1 a < 13 años	2	No en inmunosuprimidos
Varicela	> 13 años	2	No en inmunosuprimidos

- Minimiza el riesgo de la función renal retardada.
- Mejores resultados a corto y largo plazo.
- Programar terapias específicas en caso de pacientes sensibilizados.

En la Tabla 3 se señalan las contraindicaciones a la donación de vivo.

Donante cadáver. Se considera potencial donante a todo paciente en estado de muerte cerebral por traumatismo encefalocraneano, accidente vascular encefálico, anoxia o tumor benigno no metastizante. Los principales factores que influyen en la sobrevida del injerto son: edad del donante, tiempo isquemia fría (función renal retardada), compatibilidad HLA (1, 2, 13, 26).

En la Tabla 4 se señalan las contraindicaciones a la donación de cadáver.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Antes de la realización del trasplante se debe realizar una evaluación inmunológica completa del donante y receptor. Esta evaluación com-

TABLA 3. CONTRAINDICACIONES A LA DONACIÓN DE VIVO

Absolutas	Relativas
Edad < 18 años	Edad > 55 años
Diabetes	Alteraciones anatómicas del riñón
Proteinuria (> 300 mg/24 hrs.)	Hipertensión arterial
Filtración glomerular anormal (Clearance de creatinina <75 ml/min)	Obesidad
	Trastorno psiquiátrico
Antecedentes de tromboembolismo	Hematuria
Enfermedad médica significativa	
Historia de nefrolitiasis bilateral	

TABLA 4. CONTRAINDICACIONES A LA DONACIÓN DE CADÁVER

Absolutas	Relativas
VIH(+)	Edad <5 y > 55 años
VHB (+)	VHC (+)
Sepsis / Falla multiorgánica	Hipertensión arterial
Neoplasia potencialmente metastásica	Diabetes mellitus
Enfermedad renal crónica	Insuficiencia renal aguda
	Isquemia fría prolongada

prende grupo sanguíneo, tipificación HLA, detección de anticuerpos circulantes y pruebas cruzadas (1, 2, 3, 13). La historia de transfusiones sanguíneas es un antecedente que no debe ser olvidado (27). El propósito del estudio es proporcionar al receptor conocimiento y garantía del riesgo inmunológico, con el cual se verá enfrentado, respecto a la selección de un determinado donante.

Las técnicas utilizadas para tipificar los antígenos HLA y la detección de anticuerpos, han mejorado en sensibilidad y especificidad, permitiendo actualmente ser un muy buen complemento de la evaluación clínica.

Transfusiones sanguíneas. La frecuencia de transfusiones sanguíneas a los pacientes con ERCT ha disminuído dramáticamente con la disponibilidad de Eritropoyetina y Fierro EV. El efecto inmunomodulador de las transfusiones es controvertido y no se ha observado beneficio a largo plazo en la sobrevida del injerto en pacientes que reciben transfusiones pre trasplante (2, 3, 4, 27). Existe además el riesgo de sensibilizar al paciente, a través de la producción de anticuerpos específicos contra antígenos HLA, que dificulten el trasplante. Los pacientes que reciben más de 5 transfusiones tienen más riesgo de necrosis tubular aguda, rechazo y deterioro del injerto, por lo cual deben evitarse.

Compatibilidad de grupo sanguíneo. Históricamente el sistema de grupos sanguíneos ABO ha representado una barrera mayor al trasplante de órganos sólidos, no así la compatibilidad Rh, cuyo rol antigénico es mínimo. Los antígenos ABO están expresados en forma variable en casi todos los tejidos del organismo y se producen anticuerpos IgG e IgM, independientes de células T, contra los antígenos A y/o B, no presentes en el receptor, condicionando el riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos (1, 2, 27, 28).

Actualmente considerando la escasez de donantes cadavéricos, el trasplante renal ABO incompatible ha sido considerado una alternativa válida, también para el paciente pediátrico, especialmente con DV. Han sido publicados, recientemente, reportes de trasplantes exitosos cruzando la barrera del grupo sanguíneo, tratando previamente al paciente con Plasmáferesis e Inmunoglobulina EV (28).

El registro de NAPRTCS 2008, reporta 54 pacientes (0.5%) trasplantados a través de la barrera de compatibilidad ABO (3). En este pequeño grupo, pareciera ser que los títulos bajos de anticuerpos, especialmente anti-A, en receptores O, están asociados a evolución favorable. Particularmente el grupo sanguíneo A2, tiene diferencias cualitativas y cuantitativas en su expresión, que resultan ser menos antigénicos y se expresan a títulos más bajos.

Complejo mayor de histocompatibilidad

Se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, y está constituido por un grupo de genes estrechamente relacionados, que contienen la base estructural de los antígenos del trasplante y otros múltiples genes que regulan la respuesta inmune. Puede ser dividido en tres regiones, de

las cuales las clase I y clase II, contienen los locus para los antígenos de histocompatibilidad humanos o antígenos HLA (Human Leucocyte Antigen). Los genes de la región de clase I, codifican las cadenas α de los antígenos clase I, HLA-A, B y C, y están presentes en la superficie de todas las células nucleadas. Los genes de la región de clase II son más complejos, e incluyen cadenas α y β de las moléculas de clase II, HLA-DP, DN, DO, DQ y un número variable de genes DR, dependiendo del haplotipo. Se encuentran en los macrófagos, monocitos, linfocitos B y algunos linfocitos T activados. Una de las características peculiares del sistema HLA, es que cada locus puede estar representado por un gran número de alelos, por lo que la combinación aleatoria de ellos puede derivar en millones de fenotipos distintos (29, 30, 31).

El principal gatillador de la respuesta aloinmune, en el trasplante de órganos sólidos, es el reconocimiento por parte del linfocito T, de los antígenos HLA extraños.

El estudio HLA se puede realizar por métodos serológicos (citotoxicidad dependiente de complemento) o moleculares.

Los métodos serológicos, requieren sueros que contengan anticuerpos bien identificados, contra una amplia variedad de especificidades HLA. Los linfocitos del paciente se hacen reaccionar con distintos sueros, en presencia de complemento y colorante vital. Si los linfocitos tienen antígenos en su superficie, para los anticuerpos que están contenidos en el suero, se produce reacción, activación de complemento y lisis celular, que se evidencia por la entrada del colorante a la célula. Estos se visualizan a través de microscopio de fase contrastada. La ventaja del método serológico, es su rapidez, por lo cual es útil para tipificar donantes cadavéricos. Sin embargo puede ser difícil identificar todos los alelos HLA, porque se requieren sueros que contengan la suficiente cantidad de especificidades, lo que no siempre está disponible (30, 31).

Los métodos moleculares son más específicos, utilizan sondas con secuencia específica del ADN, oligonucleótidos (SSOP) o incluyendo métodos de PCR primer específicos (SSP). Permiten identificar en forma más precisa los distintos alelos HLA, identificando así las diferencias entre donante y receptor (30).

La caracterización del tipo de HLA, varía dependiendo del método utilizado. Es importante considerar esta situación porque si bien en general existe correspondencia entre los métodos serológico y molecular, pueden haber ciertas incongruencias. El desconocimiento de ello, puede derivar en la no identificación de anticuerpos anti-HLA específicos.

Anticuerpos circulantes (PRA)

Se determinan periódicamente en el suero de receptores de trasplante DC, la presencia de anticuerpos anti-HLA, reactivos contra un panel de linfocitos representativos de la población, a través de técnicas de citotoxicidad dependiente de complemento. Se expresa en % y refleja el número de donantes contra los que reacciona el suero del receptor. La desventaja es que requiere un gran panel de linfocitos viables (1, 2, 3, 29).

La presencia de anticuerpos anti-HLA es consecuencia habitualmente de transfusiones sanguíneas, trasplantes previos fracasados o embarazos. De acuerdo al % de anticuerpos detectados, se ha considerado clásicamente al receptor como: sensibilizado (10-49%) o Hipersensibilizado ($\geq 50\%$). Actualmente existe debate en relación a la cifra o % de PRA que debe ser considerado de alto riesgo.

Las nuevas técnicas, para detectar anticuerpos han permitido investigar la presencia de anticuerpos específicos anti-HLA, no anti-HLA y discriminar si estos son anticuerpos donante-específicos (DSA). Con la identificación precisa de las especificidades de anticuerpos, está claro que es la especificidad y no el % de PRA, lo que define el riesgo clínico. Incluso un título bajo de anticuerpos puede representar un riesgo significativo, si son donante específicos. Esto entrega una información esencial para facilitar el trasplante, especialmente en pacientes sensibilizados. Permite categorizar el riesgo de los pacientes y adoptar estrategias preventivas, como inmunosupresión más agresiva, plasmaféresis y/o inmunoglobulina EV, para minimizar el riesgo de un rechazo agudo mediado por anticuerpos (29, 30, 31).

Los pacientes hipersensibilizados tienen un acceso limitado a trasplante renal, y alto riesgo de fracaso en nuevos trasplantes.

Cross match o pruebas cruzadas (XM)

El propósito de este examen es detectar la presencia, en el receptor, de anticuerpos específicos contra los antígenos HLA del donante, y debe ser realizada obligatoriamente antes del trasplante.

Patel y Terasaki en la década de los 60, pusieron los límites para la aceptación de un trasplante, definiendo que un XM(+) por citotoxicidad, entre las células del donante y el suero del receptor, era una contraindicación para el trasplante. El estudio original tenía un 4% de falsos negativos y un 20% de falsos positivos, demostrando que este examen no es lo suficientemente sensible ni específico (31).

El paradigma de no cruzar la barrera de un XM positivo, fue modificado cuando se reconoció que los XM (+) por citotoxicidad, resultantes de anticuerpos no HLA (ej. autoanticuerpos), no tenían impacto en la sobrevida del injerto, y podían ser ignorados en forma segura. Posteriormente hubo observaciones crecientes de que los anticuerpos anti-HLA fijadores de complemento, no detectables por técnicas de citotoxicidad, eran clínicamente relevantes. Estas observaciones y la necesidad de distinguir en forma precisa los anticuerpos HLA de los no-HLA, llevaron a desarrollar técnicas más sensibles para detectar anticuerpos, que están en uso actualmente e incluyen:

- **CDC-AHG (citotoxicidad enriquecida con antiglobulina humana).** Se administra una antiglobulina humana, fijadora de complemento, que se une a cualquier DSA ubicado en la superficie del linfocito, mejorando la sensibilidad del método.

- **Sistemas de detección de anticuerpos en Fase Sólida (SPADS),** que utilizan sólo moléculas HLA solubles o recombinantes, a diferencia

de los linfocitos, que contienen moléculas HLA y no-HLA. Estos métodos incluyen Citometría de Flujo (FC), y métodos por Luminex (panel de anticuerpos reactivos por flujo/xMAP multibeads based technology).

- **El FCXM (crossmatch por citometría de flujo)** permite detectar DSA pero en vez de complemento, utiliza un anticuerpo fluorescente contra Ig G humana. Cuando se hace pasar por el citómetro de flujo, los DSA pueden ser detectados a títulos muy bajos, medidos por la fluorescencia emitida, comparado con un control negativo.

- **La técnica de Luminex**, utiliza moléculas HLA del donante, solubles que se unen a fase sólida. Luego se adiciona un anticuerpo anti Ig G humana, conjugado con una enzima, que reacciona con anticuerpos Ig G, unidos a las moléculas HLA del donante, produciendo una cambio de color, el cual se detecta por un luminómetro. Sólo detecta anticuerpos HLA.

Estos nuevos métodos han permitido detectar gran cantidad y espe-

cificidad de anticuerpos anti-HLA, con un alto grado de sensibilidad y seguridad. La detección de estos alo-anticuerpos, tiene actualmente una relevancia aún desconocida, pero ha permitido una mejor selección de los donantes.

Es actualmente aconsejable utilizar las distintas técnicas, para minimizar el riesgo.

Una vez completada la evaluación del donante y receptor, y teniendo como último examen un XM, se puede proceder a realizar el trasplante renal (29, 30, 31).

Los pacientes con XM(+) por cualquiera de las técnicas actualmente en uso, CDC o FC, deben ser valorados en su riesgo inmunológico, antes de decidir el trasplante y adoptar las medidas necesarias para minimizar los riesgos (Tabla 5).

TABLA 5. DIFERENCIAS DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE ESTUDIO ANTICUERPOS

ANTICUERPO IDENTIFICADO	MÉTODO ESTUDIO POR CITOTOXICIDAD	MÉTODO DE ESTUDIO EN FASE SÓLIDA
Ac HLA Clase I	Sí	Sí
Ac HLA Clase II	Sí (con LB)	Sí
Ac no-HLA	Sí	No
Ac Ig M	Sí (con DTT)	No
Títulos bajos de Ac	No	Sí
Especificidad Ac	No	Sí (perlas Ag single)
Ac no fijadores de C'	No	Sí

Ac anticuerpo, Ag antígeno (31)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske B. L, Cangro Ch B, Hariharan S, Hricik D E, Kerman R H, Roth D, et al. MR for the American Society of Transplantation. The Evaluation of Renal Transplant Candidates: Clinical Practice Guidelines. Am J Transpl 2001;Suppl 1:Vol2:5-95.

2. Hillerman W, Russell C, Barry D et al. Evaluation guidelines for adult and pediatric kidney transplant programs: the Missouri experience. Prog Transplant 2002 Mar;12(1):30-5.

3. North American Pediatric Renal Trails and Collaborative Studies (NAPRTCS), 2008 Annual Report.

4. Benfield M. Current status of kidney transplant: update 2003. Pediatr Clin N Am 2003;50:1301-1334.

5. Registro Enfermedad Renal Crónica, Rama Nefrología, Sociedad Chilena de Pediatría, presentado en Congreso Conjunto de las Sociedades de Nefrología, Hipertensión y Trasplante, Pucón 1-4 Octubre, 2008.

6. Wray J. The role of the Psychosocial Team in Decision-Making around Transplantation: The good, the Bad or the Necessity. UCL Insitute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Trust. Post graduate course, 5th Congress of the International Pediatric Transplant Association, April 18-21 Istanbul, Turkey.
7. Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persjin G. Kidney Transplantation Without Prior Dialysis in Children: The Eurotransplant Experience. *Am J Transplant* 2006;6:1858-1864.
8. Vats A, Donaldson L, Fine R, Chavers B. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation* 2000 Apr 15;69(7):1414-9.
9. Fine R.N, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R et al. Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *Am J Transpl* 2009;9:35-41.
10. Dobbles F, Van Damme-Lombaerts R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: Non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9:381-390.
- 11.- Rosati P, Pinto V, Delucchi A, Salas P, Cano F, Zambrano P et al. Pediatric Renal Transplantation: 13 Years of Experience-Report From The Chilean Cooperative Multicenter Group, *Transplantation Proceedings*, 37; 1569-1573, 2005.
12. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV:Long-term management of the transplant recipient. IV.11 Paediatrics(specific problems) *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:55-8.
13. Ghio L, Garavaglia R. Renal transplantation in the pediatric age. *Minerva Pediatr* 2003 Apr;55(2):103-8.
14. Hatch D, Koyle M, Baskin L et al. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001 Jun;165(6 Pt 2):2265-8.
15. Adams J, Mehls O, Wiesel M. Pediatric renal transplantation and the dysfunctional bladder. *Transpl Int* 2004 Nov;17(10):596-602.
16. Kim M, Harmon W. Congenital Nephrotic Syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:260-3.
17. Fine R. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2007;22:496-502.
18. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence based recommendations. *Kidney Int* 1999;55 (Suppl 70):S26-S32.
19. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol*,2008;23:481-485.
20. Pescovitz M, Book B and Sidner R. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006, May 4,354;18:1961-1962.
21. Choy BY, Chan TM and Lai KN. Recurrent Glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2535-2542.
22. Kilt-van Holthe J, Ho PL, Stablein D, Harmon WE, Baum MA. Outcome of renal transplantation for Wilm's tumor and Denys-Drash syndrome: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2005;9:305-310.
23. Avery R K. and Ljungman P. Prophylactic Measures in Solid-Organ Recipient before Transplantation. *CID* 2001;39(Suppl 1):S15-S21.
24. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmæsøeth J. The natural course of Cytomegalovirus infection and Disease in renal transplant recipient. *Transplantation* 2006 Jul 27;82(2S):S15-S17.
25. Janus N, Vacher L-V, Karie S, Ledneva E and Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephro Dial Transplant* 2008;23:800-807.
26. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74:1377-81.
27. Chavers B, Sullivan E, TejaniA, Harmon W. Pre-transplant blood transfusion and renal allograft outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 1997 Aug;1(1):22-8.
28. Shishido S and Hasegawa A. Current status of ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplantation* 2005;9:148-154.
29. The British Transplantation Society. Guidelines for antibody incompatible Transplantation. September 2006.
30. Gupta A, Sinnott P. Clinical relevance of pretransplant human leucocyte antigen donor- specific antibodies in renal patients waiting for a transplant: A risk factor. *Hum Immunol* 2009; 70:618-622.
31. Tinckam K. Histocompatibility methods *Transplantation Reviews* 23 (2009)80-93.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.