



## Supervivencia del trasplante renal en relación con la compatibilidad inmunológica en Cuba

### Kidney transplant survival in relation to immunological compatibility in Cuba

Alexander Mármol Sónora<sup>1,2\*</sup> , Jorge F. Pérez-Oliva Díaz<sup>1,2</sup> , Arturo Chang Monteagudo<sup>2,3</sup>   
Antonio Enamorado Casanova<sup>2,4</sup> , Jorge Pablo Alfonso Guerra<sup>1,2</sup> , Francisco Gutiérrez García<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [alex.marmol@infomed.sld.cu](mailto:alex.marmol@infomed.sld.cu)

#### Cómo citar este artículo

Mármol Sónora A, Pérez-Oliva Díaz JF, Chang Monteagudo A, Enamorado Casanova A, Alfonso Guerra JP, Gutiérrez García F. Supervivencia del trasplante renal en relación con la compatibilidad inmunológica en Cuba. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado ]; 21(1):e4373. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4373>

Recibido: 13 de Agosto del año 2021

Aprobado: 22 de octubre del año 2021

#### RESUMEN

**Introducción:** El trasplante renal es uno de los métodos de sustitución de la función renal y tiene como factor de mayor influencia en su supervivencia, la compatibilidad inmunológica.

**Objetivo:** Definir la supervivencia del trasplante y su relación con el grado de compatibilidad.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, del tiempo de supervivencia con base hospitalaria, de los 827 pacientes trasplantados entre los nueve centros del país, en el quinquenio 2015-2019. Para estimar las curvas de supervivencias se empleó el Método de Kaplan Meier, por el SPSS 22.0.

**Resultados:** Supervivencia de injerto al año 72,9 % y paciente 89,0 %, con media de sobrevida de los injertos de 3,6 años y del paciente de 4,6. Para los pacientes con dos y más compatibilidad, la supervivencia del injerto al año fue mayor, 77,0 % v/s 69,2 % y menos, para el resto. Posterior al año, también son diferentes las supervivencias por grado de compatibilidad. El rechazo agudo inmunológico, que es una de las principales causas de pérdidas de injertos, tiene mucho mayor incidencia en los trasplantados sin compatibilidad que en los compatibles (17,4 % v/s 9,9 %). Para las causas de muerte de los pacientes, la infección fue la predominante, y muy significativo para los que no comparten compatibilidad v/s los que sí (56,9 % v/s 31,9 %).

**Conclusiones:** La compatibilidad inmunológica entre donante y receptor, propicia diferencia en las supervivencias de injertos y pacientes, siendo mejor mientras más compatibles sean el donante y el receptor.

#### Palabras Claves:

Supervivencia, trasplante renal, compatibilidad inmunológica, pérdidas de injertos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Kidney transplant is one of the methods of kidney function replacement, and immunological compatibility is the most important factor influencing survival.

**Objective:** To define transplant survival and its relationship with the degree of compatibility.

**Material and Methods:** Hospital-based retrospective study of survival time of the 827 transplanted patients in the nine centers of the country during the five-year period (2015 – 2019). The Kaplan Meier method was used to estimate the survival curves, using SPSS version 22.0.

**Results:** The graft survival was 72,9 % and the patient survival was 89,0 % in the first year; the mean graft survival was 3,6 years, and the patient survival was 4,6 years. For patients with two and more compatibilities, graft survival was significantly higher in the first year (77,0 % versus 69,2 %), but it was lower for the rest. One year after, the survival rates related to the degree of compatibility are also different. Acute immune rejection, which is one of the main causes of graft loss, has a much higher incidence among the transplanted patients without compatibility than in the compatible ones (17,4 % versus 9,9 %). Infection was the predominant cause of death in these patients, which was incredibly significant in those who do not share compatibility as opposed to those who do share it (56,9 % versus 31,9 %).

**Conclusions:** Immunological compatibility between donor and recipient results in differences between graft and patient survival rates, so the more compatibility between the donor and the recipient, the higher the survival rate.

#### Keywords:

Survival, kidney transplant, immunological compatibility, graft survival



## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección de la Enfermedad renal crónica terminal (ERC-t), al ser comparado con la diálisis porque ofrece una mejor calidad de vida a un costo menor.<sup>(1)</sup> La vida media proyectada para los trasplantados con un riñón de donante fallecido, que sobreviven al primer año, es entre ocho a 12 años, y depende entre algunos factores, de la compatibilidad en el sistema mayor nombrado en lengua inglesa: *human leukocyte antigens* (HLA).<sup>(2)</sup> Estos no son más que antígenos producto de los genes que se encuentran en el sexto par de cromosomas y que se expresan en los leucocitos humanos. Desde inicios, se les conoció como antígenos leucocitarios humanos.<sup>(3)</sup>

El primer TR fue realizado en 1953 en el Hospital Necker de París, y el segundo, en 1954 en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston. Ambos emplearon un donante vivo, el primero no fue exitoso porque sufrió una reacción de rechazo agudo con pérdida de función del riñón donado por su madre. El segundo, (que recibió de un gemelo idéntico univitelino) le permitió una supervivencia de más de 15 años al paciente, que muere con adecuada función renal. Por esa época no se conocía la existencia del HLA, descrito posteriormente por Jean Dausset, en 1964, descubrimiento que le otorga el Premio Nobel. Posteriormente, la ciencia aclaró entonces por qué un joven rechazó el órgano de su madre y no así el hermano gemelo. Se trataba de la compatibilidad para el HLA, siendo total entre idénticos, no así entre padres a hijos (Ley Mendeliana de la Herencia).<sup>(4)</sup>

Se fue conformando la hipótesis y años más tarde se confirma, que identifica esta compatibilidad, como la variable más significativa para los mejores resultados.<sup>(5)</sup>

Inicialmente, la cirugía tuvo un papel preponderante asumiéndose las complejidades de las anastomosis de vasos sanguíneos. Posteriormente, la inmunología fue la especialidad que aportó los elementos esenciales para lograr el verdadero éxito. Gracias a ella, se comprendieron las causas y los mecanismos del rechazo y se pusieron en práctica estrategias para la sobrevida de los injertos. Por si fuera poco, más tarde surgieron los inmunosupresores, que permitieron disminuir las respuestas inmunitarias, aunque al costo de provocar infecciones oportunistas.<sup>(6)</sup>

Pese al desarrollo de las nuevas y modernas técnicas quirúrgicas, más las drogas inmunosupresoras potentes, no se ha logrado sobrepasar la barrera inmunológica de la compatibilidad. Sigue siendo el HLA, el elemento fundamental donde se centran los programas de trasplantes, para asignar mejor los órganos y lograr supervivencias superiores.<sup>(7)</sup>

En Cuba, a menos de 10 años de haberse descubierto el sistema HLA, se asume esta política de selección de la pareja donante-receptora, atendiendo a bases fundamentalmente inmunológicas. Las técnicas con las que se realizaron en los inicios de la trasplantología y hasta muy cerca del año 2000, emplearon los métodos serológicos (basados en la microlinfocitotoxicidad). Luego se sustituyen por la biología molecular. En el programa de tipificación en Cuba, ya se logra hacer por este método más moderno, en una proporción importante de trasplantes.<sup>(8)</sup> Es un interés del país, continuar generalizando su implementación.

Desde este cambio de técnicas serológicas a las de biología molecular, no se había realizado un estudio que comparase las posibilidades de supervivencias de riñones y pacientes, en relación con el mayor o menor grado de compatibilidad HLA, por el cual nos motivamos a llevar a cabo este estudio con el **objetivo** de definir la supervivencia del trasplante renal y su relación con el grado de compatibilidad HLA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico, del tiempo de supervivencia con base hospitalaria, en relación con la compatibilidad HLA.

El Universo estuvo constituido por los 827 TR, donante cadáver, realizados en el quinquenio 2015-2019, entre las nueve Instituciones hospitalarias de Cuba que realizan trasplante renal (Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López", La Habana: 164 trasplantes; Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Íñiguez Landín" en Holguín: 146; Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milán Castro", en Villa Clara: 135; Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana: 110; Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas" en Santiago de Cuba: 88; Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, en La Habana: 65; Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Manuel Ascunce Domenech" en Camagüey: 52; Hospital Militar Central "Luis Díaz Soto": 48; y Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana": 19). Fueron excluidos solamente los trasplantes combinados hepato-renales.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

- Fecha del trasplante: día en que se realizó la cirugía del TR.
- Fecha de última noticia del órgano: reflejado en la historia clínica como último día visto en consulta por la institución que lo evolucionó clínicamente.
- Estado del órgano: funcionamiento del riñón (Sí o No).
- Estado del paciente: (vivo y visto en consulta o fallecido);
- Causa de la pérdida del órgano: (se especificó el motivo por el cual perdió el riñón) y/o la muerte (se especificó el motivo por el cual falleció).
- Grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor: número de compatibilidades que comparten en el estudio del donante cadáver con su receptor que es trasplantado: (desde 0 (cuando no tenían compatibilidad) hasta 7 como máximo), y otro grupo en el que no se realizó este examen inmunológico. No es igual haberse realizado el TR con 0 compatibilidad HLA, pero habiendo realizado el examen tanto a donante cadáver como

al receptor, que no saberse, porque por logística no se le haya podido hacer o al donante cadáver en el momento de la muerte encefálica o al receptor, que se seleccionó al TR. En este último caso se expresa como no realizado. Para las comparaciones de pérdidas de injertos y pacientes (mortalidad) los casos que se trasplantaron y no se supo el nivel de compatibilidades HLA porque no se realizó, se agruparon junto a los que tenían 0 o 1, avalado por amplios estudios poblacionales de trasplantados que han demostrado retrospectivamente, que cuando no se hace HLA, las posibilidades de tener 1 por azar, es lo máximo encontrado, teniéndose en cuenta que el sistema HLA tiene mas de 400 antígenos HLA y en cada persona solo existen dos haplotipos, es decir, 8 antígenos HLA.

Se confeccionó una base de datos en formato Excel, con todas las variables antes descritas que se nutrió de los datos que se siguen por el Centro Coordinador Nacional de TR, desde el 1988 para todos los TR del país, y se lleva desde el Instituto de Nefrología para cada año aportar las estadísticas hacia el MINSAP y al Anuario Nacional de Estadísticas. Ambas bases de datos están depositadas en el Centro Coordinador Nacional de Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y TR, del Instituto de Nefrología.

Se utilizó la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias y fueron calculadas las frecuencias absolutas y relativas, estas últimas expresadas en porcentajes.

Posteriormente, se empleó el Método de Kaplan Meier para estimar las curvas de supervivencias en ambos casos, del injerto y del paciente, por el paquete estadístico SPSS 22.0. En los casos necesarios, las curvas de supervivencias fueron comparadas unas con otras y se utilizó el Test de Longrank en las que tenían distribución proporcional, y en caso contrario, se utilizó el Test de Breslow. Se fijó un nivel de significación alfa = 0,05.

La concepción del estudio, antes de su puesta en marcha, llevó el análisis y luego el aval del Comité de Ética de la Investigación, así como el del Consejo Científico de la Institución.

## RESULTADOS

Como se puede apreciar en la **Tabla 1**, una vez realizado el TR, 72,90 % (E.E. 1,6) de los injertos logran una función al primer año, momento en el cual ocurre un descenso, aunque con tendencia de caída menos pronunciada a como ocurrió en ese primer año. La mediana de sobrevida de los injertos fue de 3,64 años (E.E. 0,08).

Lo mismo ocurre con la sobrevida del paciente, curva descendente más pronunciada en ese mismo primer año, siendo de 89,0 % (E.E.1,2), con una mediana de sobrevida del paciente de 4,65 años (E.E 0,06).

| Tiempo (años) | Injerto |        | Paciente |        |
|---------------|---------|--------|----------|--------|
|               | St* (%) | E.E.** | St* (%)  | E.E.** |
| 1             | 72,9    | 1,6    | 89,0     | 1,2    |
| 2             | 68,5    | 1,7    | 85,9     | 1,4    |
| 3             | 63,9    | 1,8    | 84,1     | 1,5    |
| 4             | 62,2    | 1,9    | 82,5     | 1,7    |
| 5             | 61,2    | 2,0    | 82,5     | 1,7    |

\* Supervivencia    \*\* Error estándar del porcentaje

Cuando se subdividen los trasplantes por el grado de compatibilidad HLA que tuvieron entre donante y receptor, nótese en la **Tabla 2**, que los pacientes con dos y más, la supervivencia del injerto fue mejor, tanto al año como posteriormente. Por el contrario, aquellos pacientes a los que se trasplantó sin conocerse el nivel de compatibilidad HLA (371 pacientes), la supervivencia del injerto fue mucho menor, para 69,2 % (E.E. 2,4) al primer año. Lo mismo de menor sobrevida ocurrió en los que solo compartían una compatibilidad HLA o ninguna 48,2 % (E.E. 6,7) y 60,2 %, (E.E. 11,3), respectivamente.

**Tabla 2-** Supervivencia del injerto renal según número de compatibilidades HLA

| Compatibilidades | n   | 1 año*         | 2 años*        | 3 años*        | 4 años*        | 5 años*        |
|------------------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0                | 18  | 60,2<br>(11,3) | 60,2<br>(11,3) | 60,2<br>(11,3) | 60,2<br>(11,3) | 60,2<br>(11,3) |
| 1                | 57  | 48,2<br>(6,7)  | 40,6<br>(7,0)  | 31,6<br>(7,1)  | 31,6<br>(7,1)  | 31,6<br>(7,1)  |
| 2                | 97  | 77,0<br>(4,3)  | 70,8<br>(5,0)  | 64,5<br>(5,8)  | 64,5<br>(5,8)  | 64,5<br>(5,8)  |
| 3                | 163 | 81,4<br>(3,1)  | 79,9<br>(3,2)  | 79,9<br>(3,2)  | 77,1<br>(3,7)  | 77,1<br>(3,7)  |
| 4                | 95  | 83,0<br>(3,9)  | 78,0<br>(4,4)  | 78,0<br>(4,4)  | 78,0<br>(4,4)  | 78,0<br>(4,4)  |
| 5                | 17  | 76,5<br>(10,3) | 69,5<br>(11,5) | 69,5<br>(11,5) | 69,5<br>(11,5) | 69,5<br>(11,5) |
| 6                | 6   | 83,3<br>(15,2) | 83,3<br>(15,2) | 83,3<br>(15,2) | 83,3<br>(15,2) | 83,3<br>(15,2) |
| 7                | 2   | 100<br>(0,0)   | 100<br>(0,0)   | 100<br>(0,0)   | 100<br>(0,0)   | 100<br>(0,0)   |
| No realizado     | 371 | 69,2<br>(2,4)  | 62,3<br>(2,7)  | 55,2<br>(3,1)  | 49,2<br>(3,8)  | 49,2<br>(3,8)  |

\* Los datos presentados son supervivencia (y error estándar), expresada en porcentaje.

Los motivos por los que los pacientes pierden la función renal, se expresan en la **Tabla 3**. Nótese como solo se comportaron de manera diferente, las causas inmunológicas, siendo el rechazo agudo (RA) motivo de pérdida renal en tan solo 9,9 % de los que se trasplantaron con compatibilidad HLA v/s 17,4 % en los que no. Lo mismo ocurrió para el caso del rechazo hiperagudo (RHA), que no se observó en el grupo compatible v/s 3,5 % en el que se hizo sin ella.

**Tabla 3-** Causa de pérdida del injerto renal según presencia de compatibilidad HLA

| Causa                    | Compatibilidad HLA |            | Sin compatibilidad HLA |            |
|--------------------------|--------------------|------------|------------------------|------------|
|                          | No.                | %          | No.                    | %          |
| Muerte del paciente      | 45                 | 37,2       | 48                     | 33,3       |
| Trombosis                | 19                 | 15,7       | 17                     | 11,8       |
| Rechazo agudo            | 12                 | 9,9        | 25                     | 17,4       |
| Nunca Funcionante        | 14                 | 11,6       | 16                     | 11,1       |
| Sangrado Quirúrgico      | 11                 | 9,1        | 9                      | 6,3        |
| Nefropatía crónica       | 6                  | 5,0        | 10                     | 6,9        |
| Infecciones              | 6                  | 5,0        | 7                      | 4,9        |
| Abandono del tratamiento | 3                  | 2,5        | 2                      | 1,4        |
| Rechazo hiperagudo       | 0                  | 0,0        | 5                      | 3,5        |
| Uropatía Obstructiva     | 2                  | 1,7        | 2                      | 1,4        |
| Recidiva Glomerulopatía  | 2                  | 1,7        | 1                      | 0,7        |
| Fístula Urinaria         | 1                  | 0,8        | 2                      | 1,4        |
| <b>Total</b>             | <b>121</b>         | <b>100</b> | <b>144</b>             | <b>100</b> |

En la **Tabla 4**, se pueden constatar, las causas de muerte de los pacientes. Solo se encontraron diferencias entre el grupo con y sin compatibilidad HLA, para la infección 31,9 % v/s 56,9 % ( $p= 0,01$ ) y el sangrado quirúrgico 10,6 % v/s 5,2 % ( $p= 0,200$ ), no siendo significativa, esta última diferencia.

| <b>Tabla 4- Causa de muerte del paciente trasplantado renal según presencia de compatibilidad HLA</b> |                           |            |                               |            |
|---|---------------------------|------------|-------------------------------|------------|
| <b>Causa</b>  | <b>Compatibilidad HLA</b> |            | <b>Sin compatibilidad HLA</b> |            |
|   | <b>No.</b>                | <b>%</b>   | <b>No.</b>                    | <b>%</b>   |
| Infección   | 15*                       | 31,9       | 33**                          | 56,9       |
| Cardiovascular  | 15                        | 31,9       | 14                            | 24,1       |
| Sangrado quirúrgico   | 5                         | 10,6       | 3                             | 5,2        |
| AVE-H*  | 1                         | 2,1        | 2                             | 3,4        |
| Hepatopatías  | 1                         | 2,1        | 0                             | 0,0        |
| Sangrado digestivo  | 1                         | 2,1        | 0                             | 0,0        |
| Tumoral   | 1                         | 2,1        | 0                             | 0,0        |
| Otras causas  | 8                         | 17,0       | 6                             | 10,3       |
| <b>Total</b>  | <b>47</b>                 | <b>100</b> | <b>58</b>                     | <b>100</b> |

\* Accidente vascular encefálico hemorrágico.

## DISCUSIÓN

En este siglo, Cuba reporta, sobrevida entre 70 a 80 % para injertos y 85 a 90 %, de paciente.<sup>(9,10,11)</sup> Al ser baja la mortalidad posterior al TR, si se comparase con la de hemodiálisis, 30 %, <sup>(8,10)</sup> el TR ofrece además de muchas otras bondades en término de rehabilitación e incorporación a la vida social y hasta laboral, una mejor sobrevida.<sup>(12)</sup>

Entre las diferentes variables de influencia para lograr los mejores resultados de supervivencia, se encuentra el HLA. Desde su descubrimiento, ha sido el elemento fundamental tenido en cuenta, incluso para la asignación de órganos mediante los diferentes algoritmos de selección de la pareja donante- receptora en países desarrollados.<sup>(13,14)</sup> Otros dos factores tienen también importancia capital en permitir las mejores supervivencias, la menor isquemia fría con que se realiza el TR y los modernos inmunosupresores, pero nunca superaran a los indiscutibles y superiores beneficios que ofrece la compatibilidad HLA.<sup>(15)</sup>

Es por ello, que los programas de países desarrollados continúan mejorando las técnicas de tipificación inmunológica, y así garantizan la mayor identidad posible y los mejores resultados.<sup>(4,7)</sup> Motivados por esta evidente política de asignación de órganos a pacientes en listas de espera, el programa cubano de TR, ha tenido desde sus inicios este principio fundamental. Se ha logrado pasar desde las técnicas serológicas de tipificación, a las modernas de biología molecular, al menos ya en la mitad de los trasplantes que se han realizado desde que comenzó su implementación.<sup>(16)</sup> El Ministerio de Salud Pública de Cuba, realiza ingentes esfuerzos para completar en la red nacional de trasplantes, la posibilidad de poder utilizar esta herramienta biológica de indiscutible superioridad, para todos los candidatos a trasplante.

En reportes del propio Instituto de Nefrología, ya venían evidenciándose supervivencias mejores en pacientes trasplantados mientras más compatibilidades HLA compartiesen con su donante, incluso en la época serológica.<sup>(9,17)</sup>

En el presente trabajo se demuestra que también para Cuba, continúa siendo el HLA un factor decisivo en garantizar las mejores supervivencias de pacientes mientras más compatibles sean donante y receptor, algo que es avalado por países desarrollados.<sup>(18)</sup>

Al adentrarnos en los motivos por los que en nuestro medio un trasplante puede perder la función del injerto y subdividiendo la muestra en si los pacientes habían recibido el mismo teniéndose en cuenta la compatibilidad HLA v/s los pacientes en los que no, resalta como muy significativo, que la crisis de RA inmunológico tuvo prácticamente el doble de incidencia en este segundo grupo, conllevando a pérdida de la función y reentrada a métodos dialíticos nuevamente. Esto corrobora la influencia de la compatibilidad incluso en los primeros años postrasplantes.<sup>(2,4)</sup> Se dice que la compatibilidad HLA es crucial en la supervivencia a mediano y largo plazos, pero esto no excluye que, en el primer año, también se observe influencia en el RA y pérdida de función renal por este motivo,<sup>(6,7)</sup> lo que queda evidenciado en el presente estudio.

A medida que transcurre el tiempo, el rechazo crónico, al que más recientemente se le denomina nefropatía crónica del injerto (NCI), constituye la segunda causa de pérdida del TR, después de la muerte del paciente con riñón funcionante.<sup>(19)</sup> En esta serie, no se puede apreciar al RC como segunda causa porque el tiempo de seguimiento de esta cohorte ha sido breve, ya que es un estudio del último quinquenio transcurrido y la mitad de los pacientes no supera los dos o tres años de postrasplante, habría que dar mucho más tiempo de evolución, para ir propiciando que las causas que aparentan más frecuencia en esta serie disminuyan porque son solo propias del primer año (sangrados quirúrgicos, trombosis, riñones que nunca funcionan, RA, entre otras).

El otro tipo de rechazo, posterior al TR y que es excepcional, es el RHA. Ocurre inmediatamente posterior al mismo y es debido a una respuesta de memoria donde existen anticuerpos anti HLA preformados y que no pudieron ser detectados por el clásico Cross match (CM) o prueba cruzada en el laboratorio, previo al mismo.<sup>(6,18,20)</sup> También fue evidente que este tipo de rechazo estuvo solo presente en el grupo de pacientes en quienes la asignación de órganos no tuvo en cuenta la compatibilidad HLA, y esto a su vez estuvo propiciado a que, en esos casos, el tipo de CM fue hecho por técnicas serológicas y no de biología molecular, las que pueden tener este inconveniente al no ser tan sensibles, como sí lo es la citometría de flujo. Como se podrá apreciar, no existió ningún caso con RHA, cuando fueron empleadas las modernas técnicas inmunológicas, en este campo de los trasplantes. Por otra parte, por eso se dice que un CM es una prueba indirecta de compatibilidad HLA, porque su positividad es una señal indirecta que existen anticuerpos preformados, de memorias, contra incompatibilidades antigénicas del sistema HLA. En el grupo de trasplantados en los que no se conoció el grado de compatibilidad HLA, por supuesto que de haberse realizado retrospectivamente, se constataría muy bajo grado de compatibilidad y en su inmensa mayoría, ninguna, algo que demuestran estudios extensos con números significativos de trasplantes, ya que al poderse tipar más de 400 antígenos que están reportados internacionalmente, el hecho de trasplantar al azar sin tener en cuenta el mismo, se sabe por leyes de Mendel, que es casi nula la posibilidad de tener algún antígeno en común y cuanto más se logra, es una sola compatibilidad. Si el CM es negativo, y a la vez en ese grupo se observó mayor incidencia de RHA y pérdidas renales por este concepto, es evidente que el paciente tenía anticuerpos contra moléculas HLA del donante, lo que dio al traste inmediatamente con la función del injerto. De haberse asignado un órgano con compatibilidad, la probabilidad sería mucho menor, lo que sucedió en el otro grupo de trasplantados donde sí se tuvo en cuenta esta asignación de órganos por la compatibilidad inmunológica HLA.

Al analizar las causas de muerte de los TR en países desarrollados, se reportan las enfermedades cardiocerebrovasculares, como las primeras. Esta población, donde la inmensa mayoría se encuentra por encima de los 40 y 50 años de edad (al ser la HTA y la *Diabetes Mellitus* las dos primeras causas de enfermedad renal crónica terminal), se suman toda una serie de factores. Un protocolo de inmunosupresión sobre todo a expensas de esteroides y los daños de la aterosclerosis de la propia enfermedad, favorecen esta complicación vascular. Le continúan en frecuencia los tumores, y luego las infecciones.<sup>(1,5,13)</sup>

En nuestro medio, estudios realizados vienen reportando las causas cardiocerebrovasculares, seguidas de las infecciones, no de los tumores,<sup>(21,22)</sup> algo evidenciado en este reporte de resultados del último quinquenio, específicamente en los pacientes en los que se tuvo en cuenta la compatibilidad HLA en la realización del TR. No ocurrió así, en el grupo en el que no se conoció la compatibilidad, significando que, por ley de probabilidad, no debe haberse tenido prácticamente ninguna, algo que obedece a las leyes mendelianas de herencia de los antígenos HLA, ya explicado con anterioridad. La hipótesis para explicar este fenómeno, viene muy en correspondencia a la alta incidencia del RA como causa de pérdida renal, que ocurre cuando se hacen TR a pacientes de baja compatibilidad o ninguna. Otros que no perdieron el injerto por RA pero que si fueron tratados con inmunosupresores y fue rescatada su función renal, recibieron también una dosis alta e importante de inmunosupresores, para revertir el RA. Una población con esta alta incidencia de RA (con pérdida o no del injerto), que requiere para su tratamiento altas dosis de esteroides y en ocasiones, de otros potentes inmunosupresores, se encuentra mucho más propensa a padecer infecciones que complican al enfermo y pueden producirle la muerte en mayor proporción, que trasplantados con menor incidencia de RA.<sup>(23)</sup>

Para explicar el por qué los tumores no constituyeron la segunda causa de muerte en este estudio, se debe aclarar que, al haberse seguido pacientes del más reciente quinquenio, no se tuvo el tiempo suficiente como para la expresión de la misma, algo que en grandes series se reporta mucho más frecuente que las infecciones. Por este mismo motivo no fue la nefropatía crónica la más frecuente entre las causas de pérdidas de injertos, esto se demuestra cuando los trasplantes son seguidos por mayor tiempo, algo imposible en un estudio de un quinquenio.

Como *limitaciones* del estudio declaramos el hecho de tener dentro de la muestra total una gran cantidad de trasplantados en los que no se conoció el grado de compatibilidad inmunológica HLA entre el donante y receptor, por problemas de logística para realizarlo, algo en lo que el país, a través del Ministerio de Salud Pública, trabaja para lograrlo próximamente.

## CONCLUSIONES

Lograr trasplantar riñones con el mayor grado de compatibilidad inmunológica para los antígenos HLA, proporciona mejores supervivencias, tanto de los injertos como de los pacientes. Hacerlo sin ella, incrementa las pérdidas renales por rechazo agudo del injerto y fallecen más los enfermos por infecciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eduardo M. Registro Español de Enfermos Renales (REER) 2016. Nefrología [Internet]. 2016 [Citado 06/01/2019];36(2):97-120. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021169951500226X>
2. Dávila F, Parejab M, Rodríguez E, Fajardo W, Lunae R, Flórez K. Análisis de supervivencia del trasplante renal (cohorte retrospectiva) Survival analysis after kidney transplant (retrospective cohort). Urología Colombiana. 2017;26(2):148-9.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Transplantation Immunology. En: Merritt J, ed. Cellular and Molecular Immunology. 9 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. pp. 373-96.
4. Molina J, Navas A, Agüera M, Rodríguez A. Avances en inmunología del trasplante renal. NefroPlus 2018;10(2):11-19.

5. Martínez G, Ávila S, Castillo A, Rodríguez A, Jiménez L, Varela V. Análisis de la supervivencia a 10 años de trasplante renal en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz. *Rev Mex Traspl* [Internet]. 2016 [Citado 06/01/2019];5(3):13-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/trasplantes/rmt-2016/rmt163d.pdf>
6. Mármol A, Valdivia J, Enamorado A. Prevención del rechazo agudo en el trasplante renal. En: Valdivia A. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. La Habana: Ediciones Centinela; 2018.pp.237-56
7. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, *et al.* What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):116.
8. Mármol A, Valdivia J. Hemodiálisis o trasplante renal. En: Valdivia A. Vivir con diálisis, estrategias de afrontamiento y desarrollo. La Habana: Ediciones Centinela; 2018.p.193-209.
9. Mármol A, Pérez A, Arce S, Muñoz L. Program of kidney transplantation in Cuba. *Transp Proc*. 2009;7:3505-07.
10. Mármol A, Alfonso J, Arce S, Herrera R, Magrans C, Mañalich R, *et al.* Resultados del programa de trasplante renal con donante fallecido en Cuba, 1970-2011. En: Valdivia J. Trasplante renal con donante fallecido, estrategias para su desarrollo. La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.pp. 625-40.
11. Mármol A. Trasplante renal en Cuba y Aragón: dos realidades un mismo objetivo. *Rev Esp Traspl*. 2007;16(4):246-61.
12. Cuna V, Comai G, Cappuccilli M, Baraldi O, Capelli I, De Liberali M. A Fifteen-year analysis of deceased kidney donation: A single transplant center experience in a region of Northern Italy. *Med Sci Monit* [Internet]. 2017 [Citado 06/01/2019];23:4482-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5616149/>
13. Bramono I, Irdam G, Situmorang G, Birowo P, Rasyid N, Rodjani A. Predictive Factors for Improved Renal Function in Renal Transplantation Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2020 [Citado 06/12/2020];52(1):127-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32000938/>
14. Courtenay M, Holscher K, Jackson D, Sege V. Transplanting the Untransplantable. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019;74(1):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.025>
15. Mogulla M.R, Bhattacharjya S, Clayton P.A. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in kidney transplantation – a retrospective study. *Transplant Int*. 2019;32(11):1151-60.
16. Chang A. Papel de la inmunología en el trasplante renal con donante fallecido: nuevos avances. En: Valdivia A. Trasplante renal con donante fallecido. Actualización y Nuevas estrategias. La Habana: Editorial CIMEQ; 2020. pp.41-64.
17. Mármol A, Herrera R, Moren D, Alfonso J. Extracción e implante renal en Cuba. *Transp Proc*. 1996;28(6):3358.
18. Risti M, Bicalho MG. MICA and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome?. *Frontiers in immunology*. 2017;8(179):32-6.
19. Mármol A, Valdivia J. Factores de riesgo de supervivencia en pacientes con ERC y métodos sustitutivos. En: Valdivia A. Prevención de la Enfermedad Renal Crónica en el nivel secundario y terciario de salud. Estrategia de renoprotección. La Habana: Ediciones Centinela; 2018.pp. 47-71.
20. Arias C, Redondo D, Pérez M, Sánchez G, Bermejo S. Supervivencia del injerto renal según la categoría de Banff 2013 en biopsia por indicación. *Nefrología (Madrid)* [Internet]. 2016;36(6):660-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.018>
21. Mármol A, Alfonso J, Moreno D, Hernández V. Infección en el trasplante renal. *Transp Proc*.1996;28(6):3306.
22. González Bedat M, Rosa Diez GF. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam*. 2017;4:12-21.
23. Mármol A, Enamorado A, Hidalgo O, Gutiérrez F, Leyva C. Trasplante renal con donante cadáver 2015-2018, Cuba. *Revista Mexicana de Trasplante*. 2019;8:171.

#### Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses relacionados con la presente investigación.

#### Contribución de autoría

Alexander Mármol Sónora: Conceptualización; recolección de datos; investigación; administración del proyecto; visualización; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.

Jorge F. Pérez-Oliva Díaz: Validación; redacción del borrador original; redacción, revisión y edición.

Arturo Chang Monteagudo: Recolección de datos; análisis formal; metodología;

Antonio Enamorado Casanova: Supervisión; validación; redacción, revisión y edición.

Jorge Pablo Alfonso Guerra: Supervisión; redacción, revisión y edición.

Francisco Gutiérrez García: Recolección de datos; análisis formal; metodología; redacción, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.