



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA | Facultad de
MEDICINA

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA Y COMPATIBILIDAD
ALÉLICA HLA EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

DETERMINATION OF HLA ALLELIC FREQUENCY AND
COMPATIBILITY IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT AT
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES

JANETH JUANA TORRES MAYTA

MAYRA XIMENA USCAMAYTA CABRERA

LEONARDO ESTEFANO VERGARA VALVERDE

ASESOR

REYNER FELIX LOZA MUNARRIZ

CO-ASESOR

VICTOR MANUEL NEYRA CHAGUA

LIMA-PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Doctora Maria Elena Hurtado Garcia
Vocal: Doctora Joanna Yanissa Venegas Justiniano
Secretario: Doctora Karina Janet Rosales Mendoza

Fecha de sustentación: 10/08/2024
Calificación: Aprobado

ASESORES DE LA TESIS

ASESOR

Dr. Reyner Felix Loza Munarriz

Médico asistente del Servicio de Especialidades del Departamento de
Pediatria del Hospital Cayetano Heredia en la especialidad de Nefrología

Pediátrica

ORCID: 0000-0003-1769-9527

COASESOR

Dr. Victor Manuel Neyra Chagua

Responsable del Laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular,
Unidad de Trasplante Renal, Hospital Cayetano Heredia.

ORCID: 0000-0003-4654-0718

DEDICATORIA

A nuestros padres, quienes nos dieron la oportunidad de pertenecer a esta casa de estudios y fueron un pilar de fortaleza para este logro en nuestras vidas y poder formarnos como profesionales. A nuestros colegas que se han esmerado por contribuir al conocimiento científico. Por último, a nuestros seres queridos, quienes presentes o no, desearon ver realizada esta meta.

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento a nuestros asesores Dr. Reyner Loza Munarriz y al Dr. Victor Neyra Chagua, quienes con su experiencia y trayectoria profesional nos guiaron y apoyaron para la realización de este trabajo de investigación. Además, agradecemos a todas aquellas personas que nos inspiraron y motivaron a concluir esta tesis.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo de investigación ha sido financiado por los autores, sin apoyo de entidades externas

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

DETERMINACIÓN DE LA FRECUENCIA Y COMPATIBILIDAD ALÉLICA HLA EN TRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

INFORME DE ORIGINALIDAD

| | | | |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|
| 10% | 9% | 4% | 2% |
| INDICE DE SIMILITUD | FUENTES DE INTERNET | PUBLICACIONES | TRABAJOS DEL ESTUDIANTE |

FUENTES PRIMARIAS

| | | |
|----------|--|---------------|
| 1 | www.scielo.org.co Fuente de Internet | 1% |
| 2 | hdl.handle.net Fuente de Internet | 1% |
| 3 | www.researchgate.net Fuente de Internet | 1% |
| 4 | Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante | <1% |
| 5 | docplayer.es Fuente de Internet | <1% |
| 6 | renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet | <1% |
| 7 | pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet | <1% |
| 8 | repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet | <1% |

TABLA DE CONTENIDOS

| | Pag. |
|---|-----------|
| I. Introducción | 1 |
| II. Objetivos | 4 |
| III. Materiales y métodos | 5 |
| IV. Resultados | 11 |
| V. Discusión | 15 |
| VI. Conclusiones | 24 |
| VII. Referencias bibliográficas | 25 |
| VIII. Tablas, gráficos y figuras | 33 |

RESUMEN

Antecedentes: El trasplante renal es la mejor terapia de reemplazo renal para reducir la morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Conocer la tipificación y compatibilidad del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) entre donante y receptor disminuye el riesgo de una reacción aloinmune. **Objetivo:** Determinar la frecuencia y compatibilidad alélica HLA en pacientes pediátricos sometidos a procedimiento de trasplante renal en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), caracterizar demográfica y clínicamente a receptores renales, y explorar la compatibilidad HLA con la supervivencia del injerto. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de 65 pacientes pediátricos trasplantados renales durante el periodo 2006 al 2020. **Resultados:** La edad promedio fue 14,04 (\pm DE 3,59), 60% (39/65) varones y 40% (26/65) mujeres; mestizos 96,92% (63/65), afroamericano 1,54% (1/65) y caucásico 1,54% (1/65). Las terapias de reemplazo renal previa fueron diálisis peritoneal en 61,54% (40/65), hemodiálisis 36,92% (24/65) y médica 1,54% (1/65). Las etiologías fueron anomalías congénitas del riñón y tracto urinario 49,23% (32/65), glomerulopatías 33,84% (22/65) y otros 16,93% (11/65). Donantes vivos relacionados 67,69% (44/65), no relacionados 1,54% (1/65) y cadavéricos 30,77% (20/65). Terapia de inducción 98,46% (64/65) y de mantenimiento triple 78,46% (51/65). Los alelos más frecuentes de donantes y receptores por loci fueron HLA-A*02 con 43,46% (112/260), HLA-B*35 con 31,15% (81/260) y HLA-DRB1*04 con 28,08% (73/260) y el haplotipo más frecuente fue A*02-B*35-DRB1*04 con 7,69% (10/130). La sobrevida del injerto a 10 años fue 91,15% (0-3 mismatch) y 53,33% (4-6 mismatch) ($p=0,21$). **Conclusiones:** Los alelos HLA y el haplotipo más

frecuentes fueron A*02, B*35, DRB1*04 y A*02-B*35-DRB1*04 respectivamente. No se encontró significancia estadística en la exploración de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia del injerto a 10 años.

Palabras claves: HLA antigens, Kidney transplantation, Graft survival, Pediatrics (MeSH)

ABSTRACT

Background: Renal transplant is the best Kidney replacement therapy to reduce morbidity and mortality in patients with end-stage chronic kidney disease. Knowing Human Leukocyte Antigen (HLA) typing and compatibility between donor and recipient decreases the risk of an alloimmune reaction. **Objective:** To determine the frequency and allelic HLA compatibility in pediatric patients undergoing kidney transplantation at the National Hospital Cayetano Heredia (CHNH), to characterize Kidney recipients demographically and clinically, and to explore the HLA compatibility with graft survival. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive case series study was conducted in 65 pediatric patients during the period from 2006 to 2020. **Results:** The mean age was 14.04 (\pm SD 3.59), 60% (39/65) males and 40% (26/65) females; mixed race 96.92% (63/65), African American 1.54% (1/65), and Caucasian 1.54% (1/65). Previous Kidney replacement therapy modalities included peritoneal dialysis in 61.54% (40/65), hemodialysis in 36.92% (24/65), and medical treatment in 1.54% (1/65). The etiologies were congenital anomalies of the kidney and urinary tract in 49.23% (32/65), glomerulopathies in 33.84% (22/65), and others in 16.93% (11/65). Related living donors 67.69% (44/65), unrelated 1.54% (1/65), and cadaveric 30.77% (20/65). Induction therapy was given to 98.46% (64/65) and triple maintenance therapy to 78.46% (51/65). The most frequent alleles by donor and recipient loci were HLA-A*02 with 43.46% (112/260), HLA-B*35 with 31.15% (81/260) and HLA-DRB1*04 with 28.08% (73/260) and the most frequent haplotype was A*02-B*35-DRB1*04 with 7.69% (10/130). The 10-year graft survival was 91.15% (0-3 mismatch) and 53.33% (4-6 mismatch) ($p=0.21$). **Conclusions:** The most frequent

HLA alleles and haplotype were A02, B35, DRB104, and A02-B35-DRB104, respectively. No statistical significance was found in the exploration of HLA compatibility on 10-year graft survival.

Keywords: HLA antigens, Kidney transplantation, Graft survival, Pediatrics (MeSH)

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición relacionada a un daño renal irreversible que cuando se encuentra severamente comprometido conlleva a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). En los niños se asocia a problemas de retardo de crecimiento y desarrollo, enfermedad ósea, afectación cardiovascular y trastornos psicosociales, los cuales incrementan su morbimortalidad. (1, 2).

En cuanto a la magnitud de la ERC establecida en niños, existen estudios multicéntricos a nivel mundial donde se informa una prevalencia global de ERC a partir de reportes de pacientes en Terapia de Reemplazo Renal (TRR), estos datos revelaron una amplia variación según cada continente, la cual oscila entre 30 y 100 por millón de población relacionada con la edad (pmpre) (3). Con respecto al Perú, según el registro de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (por sus siglas en inglés IPNA) se reportó en el 2021 un total de 221 niños de 0 a 19 años en Terapia de Reemplazo Renal con una prevalencia de 26,2 pmpre (4).

La ERCT en niños tiene 3 modalidades de TRR: el trasplante renal, la diálisis peritoneal y la hemodiálisis (5). El trasplante renal constituye el mejor método de TRR. Se ha demostrado que en la población pediátrica con ERCT disminuye la mortalidad por todas las causas y aumenta la expectativa de vida (6). Sin embargo, el trasplante renal pediátrico representa otros problemas adicionales como el rechazo del injerto, problemas para una correcta adherencia al

tratamiento y complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas que influyen mucho en la sobrevida del injerto (7).

Para llevar a cabo el trasplante se requiere el estudio de los genes HLA (por sus siglas en inglés “Human Leukocyte Antigen”) entre el donante y el receptor. El HLA es un antígeno que se expresa en las células del ser humano y que genera “identidad” entre cada individuo (8). Es una molécula codificada por el gen HLA ubicado en el cromosoma 6 y presenta dos tipos: el HLA de clase I, conformado por HLA-A, HLA-B y HLA-C; y el HLA de clase II, conformado por HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. De los tipos de HLA, los estudios de tipificación se enfocan en el reconocimiento de los tipos HLA-A, -B, -DR y -DQ debido a su mayor riesgo de generar sensibilización y una respuesta aloinmune que conlleve un mayor riesgo de rechazo agudo y fracaso del injerto (9).

La razón de la tipificación HLA es para analizar si el donante y receptor son compatibles para llevar a cabo el trasplante, a fin de lograr un buen pronóstico en la sobrevida del injerto y evitar su rechazo. Se conoce que a mayor incompatibilidad HLA o “mismatch” está relacionada con una mayor pérdida del injerto, tanto para un donante vivo como cadavérico a pesar de una buena inmunosupresión (10).

Actualmente, hay una cantidad considerable de pacientes que no accede a trasplante por falta de donantes relacionados (padres, hermanos o familiares cercanos) y lleva a formar parte de largas listas de espera para encontrar donantes

compatibles no relacionados idóneos que posean los mismos alelos que el receptor (11).

En el Perú, no existe una base de datos global de frecuencias de alelos HLA en población pediátrica ni en poblaciones con enfermedades específicas relacionadas con HLA. El presente estudio se centró en describir las frecuencias de alelos HLA en el trasplante renal, características clínicas y demográficas de los receptores y exploración de la compatibilidad HLA con la supervivencia del injerto en función del tiempo. De este modo, se establece un precedente sobre la realidad nacional de la tipificación y compatibilidad HLA en niños sometidos a trasplante renal. Además, este estudio sienta las bases para futuras investigaciones analíticas que incluyan muestras más grandes y examinen los riesgos asociados con el resultado final del injerto.

II. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la frecuencia y compatibilidad alélica HLA en pacientes pediátricos sometidos a procedimiento de trasplante renal en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) en las modalidades de trasplante (donante vivo o cadavérico).

Objetivos específicos:

1. Determinar características clínicas y demográficas de los pacientes pediátricos trasplantados.
2. Determinar la frecuencia y la compatibilidad HLA (número de mismatch) de los pacientes pediátricos trasplantados con sus donantes.
3. Explorar la compatibilidad HLA con la supervivencia del injerto en función del tiempo.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos en base a 67 historias clínicas de pacientes pediátricos que ingresaron al Programa de Trasplante Renal del HNCH en el periodo del 2006 al 2020.

Criterios de inclusión:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de ERC en estadio G4 y G5 que pertenecieron al programa de trasplante renal dentro del periodo 2006 al 2020 que presenten exámenes de laboratorio de tipificación HLA-A, -B, -DR, así como una historia clínica completa con datos que incluyan edad, sexo, raza, lugar de nacimiento, tipo de donante, TRR previa, tiempo en diálisis, etiología, terapia inmunosupresora, complicaciones, tipificación de HLA y situación final del injerto.

Criterios de exclusión:

Pacientes con ERC que fueron trasplantados fuera del HNCH o que tengan datos incompletos sobre estudios de tipificación HLA.

Muestra:

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia, considerando los pacientes con características similares a la población objetivo. Nuestro estudio constó en un inicio de un total de 67 pacientes pertenecientes al programa de trasplante renal del HNCH durante el periodo del 2006 al 2020, posteriormente se seleccionó 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Definición operacional de variables

Edad: variable cuantitativa continua. Escala de razón. Definida como valor numérico en años al momento de realizarse el trasplante.

Sexo: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida como condición orgánica del paciente trasplantado. Categorizada como masculino y femenino.

Raza: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como origen o linaje del paciente trasplantado. Categorizada como mestizo, caucásico y afroamericano (12).

Lugar de nacimiento: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como el lugar donde nació el receptor del injerto. Categorizada como región costa, sierra y selva.

Grupo sanguíneo: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como la presencia o ausencia de los antígenos A y B en la superficie de los glóbulos rojos del receptor renal. Categorizada como O, A y B o sin registro.

Etiología: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida por las causas de enfermedad renal crónica terminal que necesitaron terapia sustitutiva renal. Categorizada como anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (por sus siglas en inglés CAKUT), glomerulopatías, enfermedades sistémicas, hereditarias, tumorales/neoplasias, tubulointersticiales y desconocidas (4).

Tipo de donante: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como condición de consanguinidad del donante. Categorizada como donante vivo

relacionado a consanguinidad (DVR), donante vivo no relacionado a consanguinidad (DVNR) o donante cadavérico (DC).

Terapia de Inducción: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida como la terapia de inmunosupresión en fase de inducción (timoglobulina, daclizumab o basiliximab) recibida por los receptores renales. Categorizada como recibida o no recibida.

Terapia de Mantenimiento: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida como la terapia de inmunosupresión en fase de mantenimiento basado en el esquema triple (tacrolimus, micofenolato, esteroides). Categorizada como régimen terapéutico estándar u otros regímenes.

Situación final del injerto: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida por la funcionalidad del injerto a la fecha de último seguimiento en el programa de la Unidad de Trasplante Renal (UTR). Categorizada como funcional o perdido.

Terapia de reemplazo renal previa: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como terapia de soporte en pacientes con ERC previo a realizarse el trasplante renal. Categorizada como diálisis peritoneal, hemodiálisis y médica.

Tiempo de duración dialítica: variable cuantitativa continua. Escala de razón. Definida como el tiempo en años que transcurrió desde el inicio de alguna modalidad de diálisis hasta la fecha en la que se llevó a cabo el trasplante renal.

Tiempo de duración del injerto: variable cuantitativa continua. Escala de razón. Definida como el tiempo en meses que transcurrió desde que se realizó la cirugía del trasplante renal hasta el reinicio de diálisis o la fecha de último seguimiento.

Complicaciones: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como eventos post trasplante que llevaron o no a la pérdida del injerto, siendo categorizadas como quirúrgicas, rechazo humoral, rechazo agudo celular, nefrotoxicidad, infeccioso y recurrencia de la enfermedad primaria (7).

Tipificación de HLA: variable cualitativa politómica. Escala nominal. Definida como los tipos de alelo HLA en receptores y donantes descritas según su nomenclatura estandarizada. Categorizada como alelos HLA-A, -B y -DR (8).

Compatibilidad de alelos HLA entre donante y receptor: variable cualitativa dicotómica. Escala ordinal. Definida por las incompatibilidades o “mismatch” (MM) entre los loci del donante y receptor. Categorizada mediante rangos de 0 a 3 MM (3 a más compatibilidades) y de 4 a 6 MM (menos de 3 compatibilidades) (10).

Coincidencia de alelos HLA-A: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida por la coincidencia de alelos del loci A entre donante y receptor. Categorizada como la coincidencia en al menos un alelo o ninguno de los alelos.

Coincidencia de alelos HLA-B: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida por la coincidencia de alelos del loci B entre donante y receptor. Categorizada como la coincidencia en al menos un alelo o ninguno de los alelos.

Coincidencia de alelos HLA-DRB1: variable cualitativa dicotómica. Escala nominal. Definida por la coincidencia de alelos del loci DRB1 entre donante y

receptor. Categorizada como la coincidencia en al menos un alelo o ninguno de los alelos.

Procedimientos y técnicas

Se recolectaron los datos de los pacientes a través de la revisión de historias clínicas, incluyendo características demográficas y clínicas, tipificación molecular del HLA, mismatch, año de trasplante, fecha de último seguimiento, fecha de pérdida del injerto, TRR previa al trasplante, terapia inmunosupresora y situación final del injerto. Las etiologías de glomerulopatías se evaluaron de forma clínica, pero no se confirmaron con las biopsias renales. Asimismo, se utilizó la base de datos del Laboratorio de Histocompatibilidad y Biología Molecular de la Unidad de Trasplante Renal del HNCH. Este laboratorio realizó la identificación y tipificación molecular HLA en el periodo 2006-2009 mediante la prueba de PCR-SSO (Reacción en cadena de la polimerasa y oligonucleótidos alelo específicas de secuencia) basado en la hibridación y visualización de bandas. En el periodo 2009-2016 lo realizó mediante las pruebas de PCR-SBT (PCR y secuenciamiento Sanger) y PCR-SSP (PCR y primers alelos específicos de secuencia). Por último, en el periodo 2016 al 2020, mediante la prueba de PCR-SSO con tecnología Luminex®, tal y como se indica en el documento técnico del laboratorio en cuestión (13).

Posteriormente, se realizó la descripción de los datos demográficos y clínicos, y se comparó la situación final del injerto con el mismatch entre donante y receptor, la compatibilidad por loci (HLA-A, -B, -DRB1) y el tipo de donante mediante tablas y gráficos. Las frecuencias de cada alelo HLA en forma global se describieron en

gráficos de barras y de forma específica para receptores mediante tablas. La supervivencia del injerto renal se describió en gráficos de curva de supervivencia.

Plan de análisis de datos

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2021 para la recolección de la base de datos y el Software for Statistics and Data Science (STATA) versión v.18 para el análisis estadístico. Para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central: media \pm desviación estándar. Se describieron las variables cualitativas a través de valores absolutos (n), proporciones (x/y) y porcentajes (%). Con relación al análisis de variables, se comparó proporciones entre variables cualitativas empleando la prueba de chi cuadrado. Asimismo, se usó el modelo de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia del injerto a 10 años (120 meses) después del trasplante según el nivel de compatibilidad HLA. La prueba de log-rank se usó para comparar los grupos categorizados según el número de MM. En todo el análisis estadístico se adoptó un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$), con un IC del 95%.

Aspectos éticos del estudio

El proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Anexo 1) y del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) (Anexo 2) antes de su ejecución. Se resguardó la información recolectada, así como el acceso a ella en la base de datos. El presente estudio no requirió consentimiento informado debido a que se trabajó con datos secundarios sin exponer la identidad de la población de estudio, utilizando como registro las iniciales de sus nombres. Solo tuvieron acceso a la base de datos los investigadores principales, así como la UTR del HNCH.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 67 pacientes pediátricos pertenecientes al programa de UTR del HNCH a quienes se les realizó trasplante renal, 2 de ellos fueron excluidos al no encontrar registro de la tipificación HLA. En total fueron incluidos 65 pacientes receptores de trasplante renal.

La descripción de variables demográficas y clínicas se presentan en una tabla (Tabla 1). En cuanto a etiologías, dentro de CAKUT, la hipodisplasia/displasia renal estuvo presente en el 30,77% (20/65) de pacientes, la nefropatía por reflujo en el 16,92% (11/65) y la nefropatía obstructiva en el 1,54% (1/65). Entre las glomerulopatías, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) estuvo presente en el 13,85% (9/65), la nefropatía IgA en 1,54% (1/65) y otras glomerulopatías primarias en 18,46% (12/65). Dentro de las enfermedades sistémicas, el lupus eritematoso sistémico se presentó en el 3,08% (2/65), el síndrome urémico hemolítico en el 3,08% (2/65) y la poliarteritis nodosa en el 1,54% (1/65). Como enfermedad hereditaria, el síndrome de Alport se encontró en el 1,54% (1/65); como enfermedad tumoral, el tumor de Wilms en el 1,54% (1/65) y como enfermedad tubulointersticial, la acidosis tubular renal en el 1,54% (1/65) (Gráfico 1).

Las terapias de inmunosupresión, tanto de inducción como de mantenimiento, se describieron mediante una tabla (Tabla 1). En cuanto a la terapia de mantenimiento, se encontraron otros esquemas diferentes al estándar triple constituido por tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona. De los cuales, un 3,08% (2/65) usaron inhibidores mTOR de novo y un 12,31% (8/65) por conversión debido a

toxicidad por calcineurínicos. Además, un 3,08% (2/65) recibieron regímenes ahorradores de glucocorticoides.

Alrededor de 18 pacientes tuvieron complicaciones postrasplante, estando presente el rechazo humoral en el 9,23% (6/65), las quirúrgicas en el 6,15% (4/65), la recidiva de etiología primaria por GEFS en el 6,15% (4/65), infecciosa en el 3,08% (2/65), rechazo celular agudo en el 1,54% (1/65) y nefrotoxicidad 1,54% (1/65). Con respecto a la situación final del injerto, el 87,69% (57/65) mantuvo funcionando el injerto, mientras que el 12,31% (8/65) llegó a perderlo. Hubo un paciente fallecido debido a la complicación infecciosa por CMV (Gráfico 2).

La descripción de frecuencias alélicas globales, tanto de donantes como receptores, así como las frecuencias alélicas y haplotípicas específicas de receptores se presentaron mediante gráficos y tablas (Gráficos 3-5) (Tabla 2).

Los alelos más frecuentes en los donantes vivos (vivos relacionados) para el loci A fueron el A*02 con un 28,46% (37/88), el A*24 con un 9,23% (12/88) y el A*68 con un 5,38% (7/88). Para el loci B, fueron el B*35 con un 20% (26/88), el B*39 con un 9,23% (12/88) y B*15 con un 5,38% (7/88). Y finalmente para el loci DRB1, fueron el DRB1*04 con un 16,15% (21/88), el DRB1*08 con un 11,54% (15/88) y el DRB1*09 con un 6,92% (9/88). Por su parte, los alelos con mayor frecuencia en los donantes cadavéricos (dentro del cual se incluyó vivos no relacionados), para el loci A fueron A*02 en un 12,31% (16/42), A*24 en un 3,85% (5/42) y A*68 en un 3,85% (5/42); para el loci B fueron B*35 en un 10% (13/42), B*44 en un 3,84%

(5/42); y para el loci DRB1, el alelo DRB1*04 en un 7,7% (10/42), el DRB1*14 en un 3,85% (5/42) y DRB1*09 en un 2,31% (3/42).

Se analizó la compatibilidad de acuerdo con el número de MM HLA entre el donante y receptor. El MM se categorizó en dos subgrupos, de 0 a 3 MM representado por un 72,31% (47/65) y de 4 a 6 MM, por 27,69% (18/65). Al comparar el MM con la situación final del injerto, se observó que el 66,15% (43/65) de pacientes con 0 a 3 MM y el 21,54% (14/65) con 4 a 6 MM tenían el injerto renal funcionando. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,13$) (Tabla 4).

Asimismo, se comparó la compatibilidad de los alelos A, B y DR con la situación final del injerto, obteniendo valores de p de 0,023, 0,98 y 0,98, respectivamente. De estas comparaciones, solo la compatibilidad en el HLA-A mostró un resultado estadísticamente significativo. Además, se realizó la comparación entre variables que podrían influir en la supervivencia como el tipo de donante (vivo relacionado, vivo no relacionado y cadavérico) con la situación final del injerto, encontrando significancia estadística ($p=0,02$) (Tabla 4).

La media del tiempo de supervivencia del injerto fue de 48,6 meses ($DE \pm 33,23$). Se realizó una curva de Kaplan-Meier para la supervivencia del injerto renal según el número de mismatch categorizado. La supervivencia del injerto a 10 años (120 meses) fue de 91,15% (IC 95% 0,78-0,96) para el grupo de 0-3 MM y del 53,33% (IC 95% 0,13-0,82) para el grupo de 4-6 MM. No se encontró significancia

estadística al comparar ambos grupos ($p=0,21$) (Gráfico 6).

V. DISCUSIÓN

Entre las opciones terapéuticas para un paciente pediátrico con ERCT el trasplante renal ha resultado ser la mejor alternativa para favorecer la supervivencia y calidad de vida, además de minimizar los gastos respecto a otras modalidades de terapia (6). Durante años se ha buscado disminuir las tasas de pérdida de injertos, evaluando los principales factores que influyen en el pronóstico del injerto renal. La tipificación de los genes HLA es relevante para saber el riesgo inmunológico de los pacientes que serán trasplantados y determinar su frecuencia nos permite identificar los alelos más comunes en pacientes con ERCT (14).

Analizando los resultados epidemiológicos, según el reporte anual de la United States Renal Data System (USRDS) los niños trasplantados de riñón durante el período de 2011 al 2020 presentaron mayores tasas de trasplante renal en comparación con las niñas (6). En la revisión de Monteverde, quien estudió 1000 pacientes trasplantados, se obtuvieron resultados similares donde 558 eran niños y 442 niñas (15). Esta proporción coincide con lo hallado en nuestra población de estudio y podría deberse a una mayor frecuencia de presentar alguna patología CAKUT en el sexo masculino, la principal etiología que lleva a ERCT en pacientes pediátricos. Respecto a la edad, estudios latinoamericanos como el de Chinnakotla et al., quienes evaluaron a 1065 niños trasplantados renales, obtuvo una edad media de 9,9 años ($DE \pm 4,02$); así como Monteverde, quien registró una edad media de 12 años (15, 16). En el presente trabajo se evidenció un valor más alto en la edad media comparado con dichos estudios, lo cual podría deberse a la inaccesibilidad al procedimiento de trasplante renal a edades tempranas, aumentando así el tiempo de

espera. Caicedo et al. identificaron 29 pacientes con trasplantes renales HLA idéntico donde la mayoría fueron en hombres de raza mestiza (17). Nuestros pacientes fueron en su mayoría mestizos, similar a este estudio latinoamericano.

En nuestros resultados, el tiempo de espera promedio fue de 3,65 años, más prolongado en comparación con estudios como de Cantú G et al., quienes reportaron que en Argentina, México y Panamá los pacientes pueden pasar de 2 a 3 años en lista de espera para recibir un trasplante, así como en Chile pueden pasar hasta 2 años (18). Moreno et al. analizaron retrospectivamente pacientes de una Unidad de Trasplante Renal en Perú y determinaron que el tiempo medio de espera fue de $1184,57 \pm 1291,75$ días (rango 181-5410 días) (19). En el reporte de la USRDS entre el 2011 y 2021, el tiempo de espera fue de aproximadamente 6 meses variando según la raza, siendo de 125 días para los niños blancos, 175 días para los niños negros y 258 días para los niños de otras razas o etnias (6). La diferencia con estos artículos podría deberse a que antes de iniciar el programa de trasplante en la institución, muchos pacientes contaban con varios años en diálisis en sus dos modalidades, formando así una larga lista de espera. Asimismo, existe una falta de políticas públicas en nuestro país que promuevan una cultura de donación de órganos.

En cuanto al tipo de donante, encontramos una frecuencia de donante vivo relacionado en 67% y entre el resto de las donantes, solo uno es donante vivo no relacionado. Este porcentaje coincide con lo encontrado en reportes que involucran grandes cantidades de trasplantes renales en pacientes pediátricos (14, 18). Según

Chinnakotla et al., la frecuencia de donantes vivos fue del 68%, mientras que el resto fueron donantes cadavéricos (16). En estudios latinoamericanos con menor cantidad de trasplantes, se ha encontrado frecuencias similares, como Fernández-Rojas, quien encontró como frecuencia de donantes vivos un 63,5% (20). Asimismo, Chua et al. realizaron un análisis del reporte del NAPRTCS en el 2018, el cual evidenció un pico del 64% de donantes vivos en el 2001, frecuencia que disminuyó a menos del 50% en los últimos años lo que llevó a un incremento de los donantes cadavéricos (7). Esta tendencia de injertos derivados de donantes cadavéricos también se observó en el presente estudio a partir del año 2013, hallazgos que podrían deberse a la incorporación de agentes inmunosupresores más potentes dentro de los protocolos de trasplante, los cuales permiten ampliar las ofertas de trasplantes con donantes con menor probabilidad de compatibilidad, así como a la escasez de donantes vivos por falta de adopción de medidas que concienticen e informen sobre la importancia de donación de órganos.

En cuanto a las etiologías de la ERCT, nuestra frecuencia coincide con el registro de América Latina (4), siendo la causa más frecuente CAKUT, seguido de glomerulopatías primarias. El resto de las etiologías presentan distribuciones heterogéneas. Otros reportes internacionales como el de la USRDS, también mantiene similitud con nuestro estudio, situando como etiología más frecuente a CAKUT (28,3%), seguido de glomerulopatías primarias (21,2%) (6).

Con respecto a las complicaciones postrasplante renal que llevaron al fracaso del injerto en nuestro estudio fueron el quirúrgico, específicamente por trombosis

vascular, y el rechazo humoral. Estos resultados son comparables a lo reportado por Bañuelos et al. en su revisión narrativa, donde mencionan que la mayoría de las pérdidas tardías en niños están relacionadas con el rechazo humoral y que las precoces, mayormente en el primer año postrasplante, son debido a trombosis de la vena renal (21). Del mismo modo, García et al. realizaron un análisis en trece centros de trasplante pediátrico en Brasil, reportando que las causas principales del injerto renal no funcionante fueron la trombosis vascular, disfunción crónica del injerto y muerte con el injerto funcional, causas que fueron mencionadas igualmente por Chua et al. en su analítica de los dos últimos registros del NAPRTCS (7, 22).

Existen diferentes combinaciones óptimas de agentes inmunosupresores lo que resulta en variaciones en los protocolos de cada institución. En el presente estudio la terapia de inducción fue recibida por casi la totalidad de pacientes estudiados, estando acorde a lo mencionado en el informe anual del Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) del año 2018, en donde el 60% de los niños trasplantados en EE. UU. fueron tratados con timoglobulina, el 35% recibieron anticuerpos dirigidos contra el receptor de IL-2 y el 5% no recibieron ninguna terapia de inducción (23). En relación con la terapia de mantenimiento del presente estudio, el 78,46% recibieron la terapia triple con corticoide, micofenolato de mofetil y tacrolimus, lo que sugiere un alto uso de esta terapia frente otros regímenes que representan el 21,54%. La terapia de mantenimiento establecida en la UTR es comparable a la dispuesta en el protocolo del MINSA (24) y la de EE. UU., siendo este último corroborado por Balani et al., estudio en el cual el 57,8% de los receptores pediátricos reciben tacrolimus (Tac), micofenolato de mofetilo

(MMF) y esteroides (25). El uso de tacrolimus como parte fundamental de la terapia de mantenimiento muestra una disminución significativa de los rechazos en diversas cohortes estudiadas (26).

La determinación de los alelos que se expresan con mayor frecuencia permite conocer la probabilidad que tiene una persona de encontrar un donante no relacionado o cadavérico compatible en esa población y sirve de referencia para estudios de asociación del HLA con diferentes enfermedades y aplicaciones en estudios antropogénicos al aportar conocimiento de la diversidad alélica en nuestra población (11). En el presente estudio, los alelos más frecuentes para nuestra población por loci fue A*02 (43,08%), B*35 (31,15%) y DRB1*04 (28,08%). Esta distribución de alelos HLA clase I y II en nuestra población se encuentra acorde a lo publicado en otras regiones del país y a nivel continental de América Latina (27). En dos estudios en población peruana se encontró que los alelos más frecuentes fueron A*02 (54,45% y 50%) y B*35 (34,46% y 66,8%) (28, 29). En cuanto al DRB1, la frecuencia es heterogénea entre los alelos DRB1*04 y DRB1*08, pero igualmente es comparable a nuestro estudio. En Bolivia, Arnaiz-Villena et al. encontraron como alelos más frecuentes al A*02 (60,3%), B*35 (45,3%) y DRB1*08 (30,4%) (30). Esta distribución muestra un componente genético similar en nuestra región, lo que favorece la compatibilidad alélica entre receptor y donante. En México, Hernández-Rivera et al. también encontraron que, en pacientes receptores de trasplante renal, los alelos A*02 (34,91%), B*35 (21,11%) y DRB1*04 (34,04%) son los más frecuentes (31).

Cuatro de los cinco haplotipos HLA-A-B-DRB1 más comunes reportados en nuestro estudio se correlacionan con aquellos haplotipos previamente reportados en estudios latinoamericanos como De Pablo et al. y Barquera et al. (28, 32), lo cual concuerda con la composición histórica y genética de los peruanos mestizos, demostrando así que la población peruana tendría un componente genético importante proveniente de las poblaciones nativas de América.

Desde el primer trasplante de riñón, se ha priorizado el emparejamiento genético entre donante y receptor, basándose en estudios de registros multinacionales con grandes cantidades poblacionales (10). En la era moderna, donde las terapias inmunosupresoras son más potentes, se cuestiona la relevancia del HLA en el momento del trasplante (33). Su et al. evaluaron la importancia a lo largo del tiempo de la incompatibilidad HLA y factores no inmunológicos con relación a la supervivencia del injerto, concluyendo que el hazard-ratio (HR) de la incompatibilidad HLA disminuyó de forma significativa en el tiempo en comparación con el HR de factores no inmunológicos como la edad del donante (34). Sin embargo, estudios recientes reafirman la importancia del MM frente a otras variables (35, 36). Opelz et al. reportaron que, tomando como referencia 0 MM, 1-3 MM tuvo un HR de 2,2 para falla del injerto, mientras que 4-6 MM un HR de 3,91 (35). Posteriormente, Williams et al. encontraron que el aumento del HR por nivel de MM fue lineal, con una mayor pendiente para el donante vivo en comparación con el donante cadavérico (0,32 vs 0,07, ambos valores significativos) (36). Nuestro estudio no encontró diferencias significativas en la situación final del injerto entre el grupo de 0-3 MM con 4-6 MM, probablemente porque no se

controlaron otras variables que influyen con la pérdida del injerto.

Shi et al., a través de un metaanálisis, 18 publicaciones observacionales que asociaban la falta de coincidencia HLA y fracaso del injerto, encontraron que 2 incompatibilidades HLA-DR frente a 0-1 incompatibilidad aumentaron significativamente el riesgo de fracaso de injerto (HR 1,41). Asimismo, se hallaron asociaciones significativas del fracaso del injerto solo en las combinaciones de 2-4 incompatibilidades de HLA A + B frente a 0-1 incompatibilidad (HR 3,17). En contraste, en el presente estudio, la incompatibilidad del loci HLA-DR comparada con la situación final del injerto no fue estadísticamente significativa ($p=0,98$), mientras que la de HLA-A sí lo fue ($p=0,023$) (37). Estos resultados podrían deberse a la importancia que mencionan Williams et al. en su estudio sobre el control adecuado en los modelos de análisis de la correlación entre loci y la categorización del MM, y su posterior ajuste por al número total de pruebas realizadas, ya que considera que el análisis de cada combinación de MM por separado asegura que cualquier diferencia observada en el riesgo de fracaso del injerto no se deba a una correlación no controlada sino a una contribución real de cada incompatibilidad HLA. Al manejar adecuadamente estos aspectos, su estudio concluye que los MM de los loci -A, -B y -DR contribuyen de manera similar a la situación final del injerto observando una relación lineal en los HR del incremento del número de MM y riesgo de sobrevida del injerto, independientemente del tipo de loci (36).

Del mismo modo, Foster et al. encontraron que, en un periodo de 21 años, en

comparación con los receptores con 2 a 3 MM, aquellos con 4 a 6 MM tuvieron un 12 % menos tiempo con injerto funcional ($p < 0,0001$) mientras que los de 0 a 1 MM tuvieron un 15 % más tiempo ($p < 0,0001$) (38). Williams et al. analizaron los datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) de 18 602 trasplantes pediátricos mediante curva de Kaplan-Meier y determinó que el tiempo medio de supervivencia renal disminuye de 24,9 años en aquellos injertos con 0 MM hasta aproximadamente 12 años en los que tuvieron de 4 a 6 MM ($p < 0,0001$) (36). En el presente estudio se evidenció menor tiempo de sobrevida del injerto a mayor MM, aunque no se logró establecer una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,21$). Esto puede explicarse por la relevancia de inclusión de covariables adicionales en un modelo completo para moderar el efecto de la compatibilidad HLA en la sobrevida del injerto, tal cual lo menciona Mármol et al. en su estudio donde analizaron tiempos de sobrevida del injerto a largo plazo en 512 pacientes trasplantados, de los cuales 104 recibieron injertos de donantes vivos logrando mejores tasas de sobrevida con una mediana de 16 años, cinco veces mayor que injertos provenientes de donantes cadavéricos. Así mismo, menciona que los trasplantes con donantes vivos exhibieron mejor sobrevida al presentar 6 alelos compatibles (60% de ellos con injertos funcionantes) frente a los que presentaron 3 alelos compatibles (44,2% de ellos con injertos funcionantes) (39). De igual modo, Foster et al. evaluaron la probabilidad de supervivencia en 5 años de donantes cadavéricos y vivos a partir del nivel de MM y la edad del donante, concluyendo que el tiempo de supervivencia de los donantes vivos mal emparejados y con mayor edad del donante fue igual a la del donante cadavérico con 0 MM y un rango de edad óptimo (ambos con 79% a los 5 años) (33). Estos estudios al igual que el

presente, donde la comparación del tipo de donante con la situación final de injerto fue significativa ($p=0,027$), sugieren que los donantes vivos siguen siendo la mejor opción de trasplante renal en cuanto al tiempo de supervivencia. Esto apoya a la hipótesis de que factores no inmunológicos (tipo y edad del donante) toman igual relevancia que los inmunológicos (MM HLA).

Dentro de las limitaciones, el presente estudio fue unicéntrico con poca población lo cual solo permitió brindar resultados descriptivos mas no realizar conclusiones sobre los riesgos asociados de todos los factores, tanto inmunológicos y no inmunológicos, en la supervivencia del injerto. Asimismo, la precisión de los datos de las fichas de trasplante renal estuvo sujeto a la forma de registro de historias clínicas de la institución.

VI. CONCLUSIONES

1. La frecuencia alélica y haplotípica HLA más frecuentemente encontrados para la clase I fueron A*02 y el B*35 mientras que para la clase II fue el DRB1*04, y como haplotipo el A*02 B*35 DRB1*04 fue descrito como el más común.
2. No se encontró resultados estadísticamente significativos al comparar la categorización de los MM con la situación final del injerto.
3. La exploración de la compatibilidad HLA (MM categorizado) sobre la supervivencia del injerto a 10 años mediante la curva de Kaplan-Meier no fue estadísticamente significativa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriano-Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2004; 24 Suplemento 6. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-definicion-clasificacion-estadios-enfermedad-renal-articulo-X0211699504030666>
2. Winterberg, PD, Garro R. Long-term outcomes of kidney transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019; 66(1):269-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.008>
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard, EJ Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrol* [Internet]. 2012; 27(3):363–373. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
4. IPNA Registry Annual Report 2021. IPNA Registry [Internet] [citado 2024 Jun 26] Disponible en: https://ipna-registry.org/IPNA_Registry_Annual_Report_2021.pdf
5. Cieza-Zevallos J, Jeanette BH, Zegarra-Montes L, Ortiz-Soriano V, León-Rabanal C. Supervivencia en terapias de reemplazo renal dentro de un concepto integral de oferta de servicios públicos en el Perú, periodo 2008 y 2012. *Acta méd. peruana* [Internet]. 2013; 30(4):80-85. [Internet]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172013000400005&lng=es

6. End Stage Renal Disease. Annual data reportUSRDS [Internet]. 2023. Disponible en: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/end-stage-renal-disease>
7. Chua A, Cramer C, Moudgil A, Martz K, Smith J, Blydt-Hansen T, et al. Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: The 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2019; 23(8):e13597. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ptr.13597> Se requiere suscripción.
8. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IV. *Roitt 's Essential Immunology*. 12th ed. Wiley-Blackwell; 2011.
9. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* [Internet]. 2012; 26(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
10. Kim JJ, Fuggle SV, Marks SD. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2021; 36(1):31-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-019-04393-6>
11. Maldonado Alanoca, A. J. Determinación de las frecuencias alélicas de los Loci HLA-DRB1 y DQB1 en la población de pacientes del Programa Nacional de Transplante Renal atendidos en el laboratorio de Histocompatibilidad e Inmunogenética del Instituto SELADIS durante las gestiones 2000 a 2005. Repositorio institucional, Universidad Mayor de San

- Andrés [Internet]. 2014 [citado 2024 Jun 26]. Disponible en: <https://repositorio.umsa.bo/handle/123456789/3699>
12. American Psychological Association. Publication Manual of the American Psychological Association. 7th ed. Washington, DC: American Psychological Association; 2019.
 13. Neyra V. Documento técnico: Manual de aseguramiento de la calidad de ensayos del laboratorio de histocompatibilidad y biología molecular. Unidad de Trasplante Renal del HCH, MINSA [Internet]. 2021 [Citado 2024 Jun 26] Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2686243/RD%20N%C2%B0%20403-2021-HCH-DG.pdf.pdf?v=1641407373>.
 14. Morales-Buenrostro LE. Evaluación del riesgo inmunológico. Rev Mex Traspl [Internet] 2020; 9 Suplemento 1:13-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35366/93478>
 15. Monteverde ML. Los mil trasplantes del Hospital Garrahan. Rev Nefrol Dial Traspl [Internet]. 2021; 41(4):233-4. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/706>
 16. Chinnakotla S, Verghese P, Chavers B, Rheault MN, Kirchner V, Dunn T, et al. Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota. J Am Coll Surg [Internet]. 2017; 224(4):473-486. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254584/>
 17. Caicedo LA, Gómez-Vega JC, Duque F, Serrano J, Manzi E, Arrunátegui A, et al. Trasplante Renal Con HLA Idéntico de Donante Vivo y cadavérico:

- experiencia de la Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia. Rev colombia cir [Internet] 2016; 31(3):170-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822016000300004&lng=en
18. Cantú-Quintanilla G, et al. Access to deceased donor kidney transplants for pediatric patients in Latin America and the Caribbean: Persona y Bioética [Internet] 2010; 14(2):151-62. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/pebi/v14n2/v14n2a04.pdf>
19. Moreno Gonzales M, et al. Pediatric kidney transplantation in Perú: A single-center initial experience. Transplant Proc. [Internet] 2020; 52(3):800-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115239/>
20. Fernández-Rojas S, Sobrevida en trasplante renal en el Hospital Nacional de Niños. Acta Médica Costarricense [Internet]. 2019; 61(2):62-67. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43460187003>
21. Bañuelos Marco B, et al. Trasplante renal en receptor pediátrico: Consideraciones y Estrategias de Evaluación Preoperatoria. Actas Urol Esp. [Internet] 2023; 47(6):351-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210480623000414>
22. Garcia C, et al. Collaborative Brazilian Pediatric Renal Transplant Registry (cobrazped-RTX): A report from 2004 to 2013. Transplant Proc. [Internet] 2015; 47(4):950-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134515002481?via%3Dihub>

23. Hart A, Smith JM, Skeans MA. OPTN/SRTR 2018 annual data report: preface. *Am J Transplant*. [Internet] 2020; 20(Suppl s1):20-130. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522223843?via%3Dihub>
24. Resolución directoral N.º 440-2021-HCH-DG Guía de Práctica Clínica de Manejo de Trasplante Renal Pediátrico 2021 Versión 02, de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital Cayetano Heredia (no date) Resolución Directoral N.º 440-2021-HCH-DG - Normas y documentos legales - Hospital Nacional Cayetano Heredia - Plataforma del Estado Peruano. [Internet] [citado 2024 June 26]. 2021. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/hnch/normas-legales/3640431-440-2021-hch-dg>.
25. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation—Advances and controversies. *Pediatr Transplant*. [Internet] 2021; 25(7) Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.14077>
26. Friedersdorff F, Banuelos-Marco B, Koch MT, Lachmann N, Bichmann A, Miller K, et al. Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation. *Research and Reports in Urology*. *Res Rep Urol* [Internet]. 2021; 13:87–95. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/RRU.S289853>
27. HLA " top 10 HLA allele frequencies by geographical region (no date), The Allele Frequency Net Database [HLA top 10 frequencies] [citado 2024 June 26]. Disponible en: <https://allelefrequencies.net/top10freqsdrb1.asp>

28. De Pablo R, et al. HLA class I and class II allele distribution in the Peruvian population. *Tissue Antigens*. [Internet] 2000; 56(6):507-14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1034/j.1399-0039.2000.560604.x>
29. Arnaiz-Villena A, et al. HLA in Uros from Peru Titikaka Lake: Tiwanaku, Easter and Pacific Islanders. *Hum Immunol*. [Internet] 2019; 80(2):91-2. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885918309315?via%3Dihub>
30. Arnaiz-Villena A, et al. Origin of Aymaras from Bolivia and their relationship with other Amerindians according to HLA genes. *Tissue Antigens*. [Internet] 2005; 65(4):379-90. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0039.2005.00356.x>
31. Hernández-Rivera JCH et al. Alelos HLA más comunes y asociados con riesgo o protección en enfermedad renal crónica de etiología no determinada. *Gac Med Mex*. [Internet] 2019; 155(3):243-248. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=301
32. Barquera R, et al. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol*. [Internet] 2008; 45(4):1171-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161589007006700>
33. Foster BJ et al. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*.

- [Internet] 2013; 96(5):469-475. Disponible en:
https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2013/09150/relative_importance_of_hla_mismatch_and_donor_age.8.aspx
34. Su X, Zenios SA, Chakkera H, Milford EL, Chertow GM. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant.* [Internet] 2004; 4(9):1501-8. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522079400>
35. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C. HLA matching in Pediatric Kidney Transplantation. *Transplantation.* [Internet] 2017; 101(11):2789-92. Disponible en:
https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2017/11000/hla_matching_in_pediatric_kidney_transplantation_27.aspx
36. Williams RC, West LJ, Opelz G. The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants. *Transplant Direct.* [Internet] 2018; 4(7): e365. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056273/>
37. Shi X, et al. Effect of human leukocyte antigen mismatching on the outcomes of pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* [Internet] 2017; 32(11):1939-1948. Disponible en:
<https://academic.oup.com/ndt/article/32/11/1939/4092869?login=false>
38. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Smith JM, Hanley JA. Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on Lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant.* [Internet] 2014; 14(4):876-85.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522254148?via%3Dihub>

39. Mármol Sónora Alexander, Herrera Valdés Raúl, Gutiérrez García Francisco, Alfonzo Guerra Jorge Pablo, Leyva De la Torre Cristian, Bacallao Gallestey Jorge. Supervivencia de pacientes trasplantados en relación con la compatibilidad inmunológica. Rev. Cubana de Med [Internet] 2022; 61(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000300009

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de la población de estudio

| | n/Media | %/DE |
|--------------------------------------|---------|-------|
| Sexo | | |
| Femenino | 26 | 40 |
| Masculino | 39 | 60 |
| Raza | | |
| Mestizo | 63 | 96,92 |
| Afroamericano | 1 | 1,54 |
| Caucásico | 1 | 1,54 |
| Lugar de Nacimiento | | |
| Costa | 47 | 72,30 |
| Sierra | 12 | 18,46 |
| Selva | 6 | 9,24 |
| Grupo Sanguíneo | | |
| O | 53 | 81,54 |
| A | 5 | 7,69 |
| B | 1 | 1,54 |
| Sin registro | 6 | 9,23 |
| Edad media del trasplante (a) | 14,03 | ±3,59 |
| Terapia de Inducción | | |
| Timoglobulina, DZM, BXM | 64 | 98,46 |
| Terapia de mantenimiento | | |
| Esquema triple estándar | 53 | 81,54 |
| TRR previa | | |
| Diálisis peritoneal | 40 | 61,54 |
| Hemodiálisis | 24 | 36,92 |
| Médica (trasplante preventivo) | 1 | 1,54 |
| Tiempo en diálisis (a) | 3,65 | ±2,33 |
| Tipo de donante | | |
| Vivo relacionado | 44 | 67,69 |
| Vivo no relacionado | 1 | 1,54 |
| Cadavérico | 20 | 30,77 |
| Situación del injerto | | |
| Funcionante | 57 | 87,69 |
| Perdido | 8 | 12,31 |

Mortalidad 1 1,54

Tiempo de supervivencia (m) 48,6 ±33,23

Abreviaciones: a, años; BXM, Basiliximab; DZM, Daclizumab; m, meses; TRR, Terapia de reemplazo renal

Tabla 2: Frecuencia de alelos HLA del receptor

| HLA-A | n | % | HLA | | | HLA-DR | n | % |
|--------------|-----------|--------------|-------------|-----------|--------------|----------------|-----------|--------------|
| | | | HLA-B | n | % | | | |
| A*01 | 2 | 1,54 | B*07 | 5 | 3,85 | DRB1*01 | 4 | 3,08 |
| A*02 | 59 | 45,38 | B*08 | 2 | 1,54 | DRB1*03 | 3 | 2,31 |
| A*03 | 4 | 3,08 | B*13 | 1 | 0,77 | DRB1*04 | 42 | 32,31 |
| A*11 | 2 | 1,54 | B*14 | 4 | 3,08 | DRB1*07 | 2 | 1,54 |
| A*23 | 2 | 1,54 | B*15 | 19 | 14,62 | DRB1*08 | 19 | 14,62 |
| A*24 | 20 | 15,38 | B*18 | 2 | 1,54 | DRB1*09 | 13 | 10,00 |
| A*26 | 1 | 0,77 | B*27 | 3 | 2,31 | DRB1*10 | 2 | 1,54 |
| A*28 | 2 | 1,54 | B*35 | 42 | 32,31 | DRB1*11 | 2 | 1,54 |
| A*29 | 3 | 2,31 | B*38 | 1 | 0,77 | DRB1*12 | 1 | 0,77 |
| A*30 | 2 | 1,54 | B*39 | 14 | 10,77 | DRB1*13 | 5 | 3,85 |
| A*31 | 14 | 10,77 | B*40 | 7 | 5,38 | DRB1*14 | 13 | 10,00 |
| A*32 | 1 | 0,77 | B*42 | 1 | 0,77 | DRB1*15 | 8 | 6,15 |
| A*33 | 4 | 3,08 | B*44 | 3 | 2,31 | DRB1*15 | 7 | 5,38 |
| A*34 | 1 | 0,77 | B*45 | 1 | 0,77 | Otros | 9 | 6,92 |
| A*68 | 10 | 7,69 | B*48 | 1 | 0,77 | | | |
| Otros | 3 | 2,31 | B*49 | 2 | 1,54 | | | |
| | | | B*50 | 2 | 1,54 | | | |
| | | | B*51 | 7 | 5,38 | | | |
| | | | B*57 | 1 | 0,77 | | | |
| | | | B*58 | 1 | 0,77 | | | |
| | | | B*60 | 1 | 0,77 | | | |
| | | | B*62 | 4 | 3,08 | | | |
| | | | B*65 | 1 | 0,77 | | | |
| | | | B*81 | 1 | 0,77 | | | |
| | | | Otros | 4 | 3,08 | | | |
| Total | | 100 | | | 100 | | | 100 |

Abreviaciones: HLA, Antígeno Leucocitario Humano

Tabla 3: Frecuencias de haplotipos más comunes de alelos de clase I y II en receptores de trasplante renal

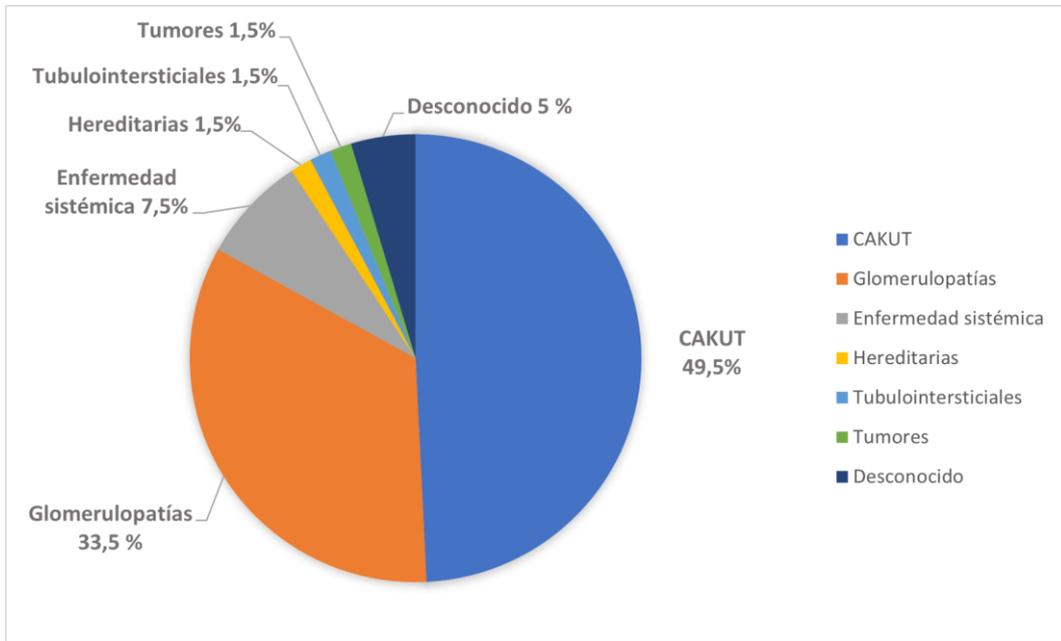
| Haplotipos | n | % |
|-------------------|----|------|
| A*02-B*35-DRB1*04 | 10 | 7,69 |
| A*02-B*35-DRB1*08 | 6 | 4,62 |
| A*02-B*15-DRB1*04 | 6 | 4,62 |
| A*02-B*39-DRB1*04 | 5 | 3,85 |
| A*24-B*35-DRB1*04 | 4 | 3,08 |

Tabla 4: Variables analizadas relacionadas con situación final del injerto

| Variables | χ^2 | p |
|---------------------------|----------|-------|
| Número de MM categorizado | 2,26 | 0,132 |
| Compatibilidad HLA-A | 5,13 | 0,023 |
| Compatibilidad HLA-B | <0,01 | 0,986 |
| Compatibilidad HLA-DRB1 | <0,01 | 0,986 |
| Tipo de donante | 7,26 | 0,027 |

Abreviaciones: MM, mismatch; χ^2 , chi cuadrado

Gráfico 1: Etiologías de enfermedad renal crónica terminal en pacientes pediátricos trasplantados renales



Abreviaciones: CAKUT: Alteraciones congénitas del riñón y del tracto urinario

Gráfico 2: Complicaciones postrasplante renal en pacientes pediátricos trasplantados renales

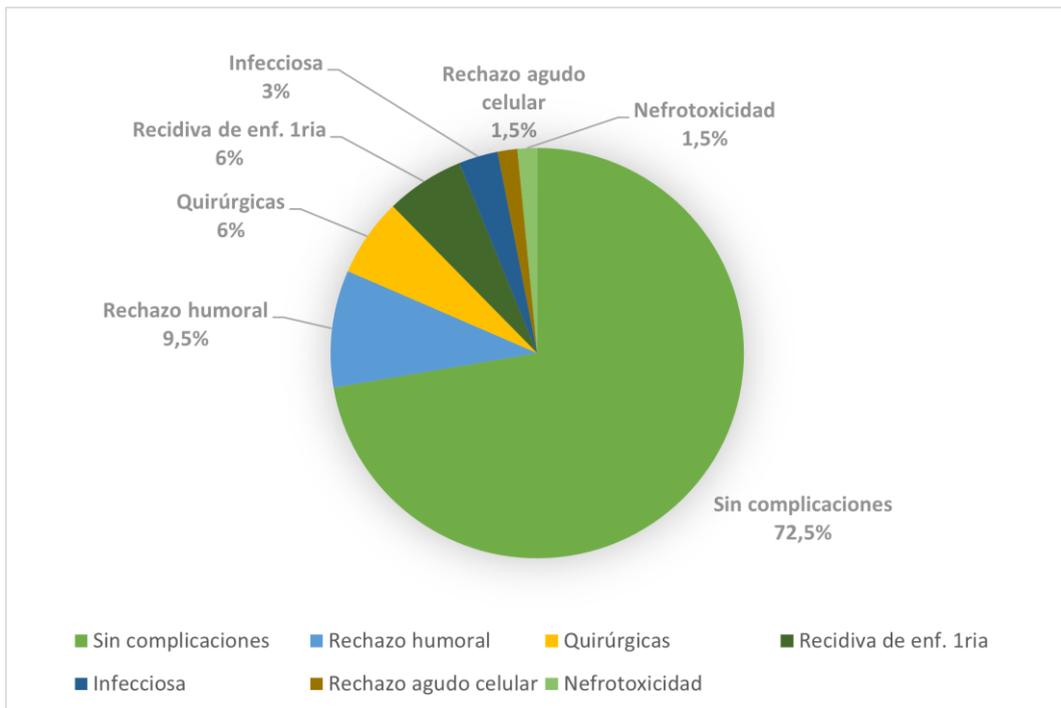
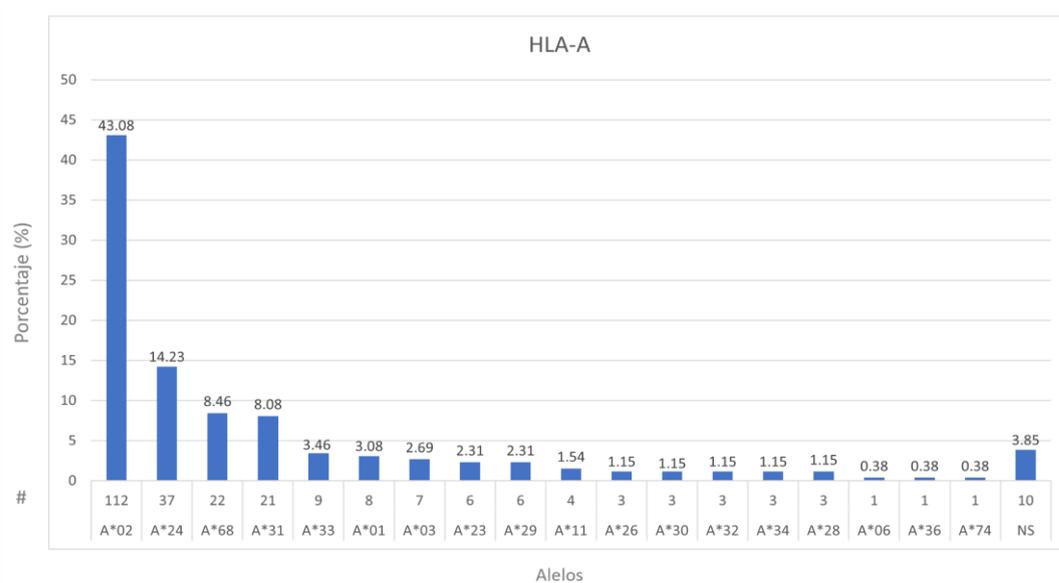
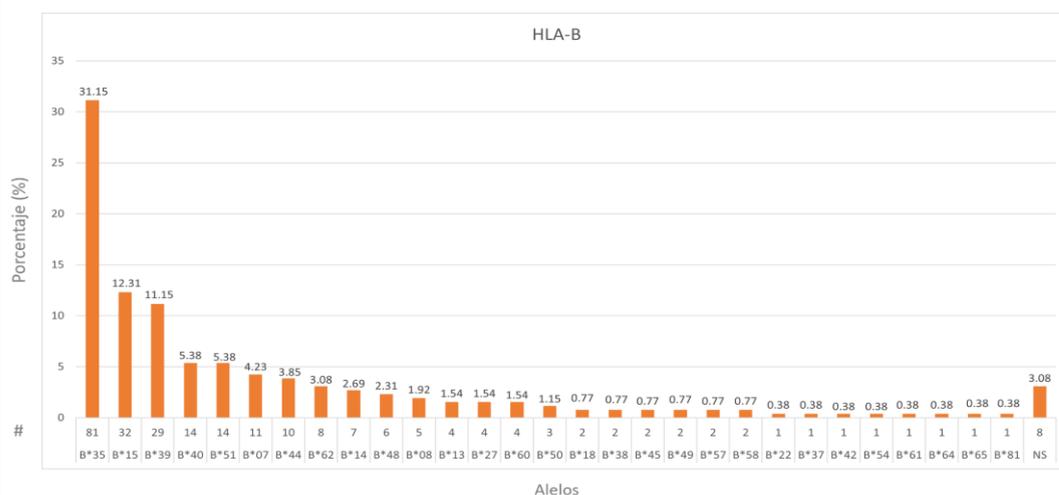


Gráfico 3: Frecuencias de alelos HLA-A en donantes y los receptores de trasplante renal



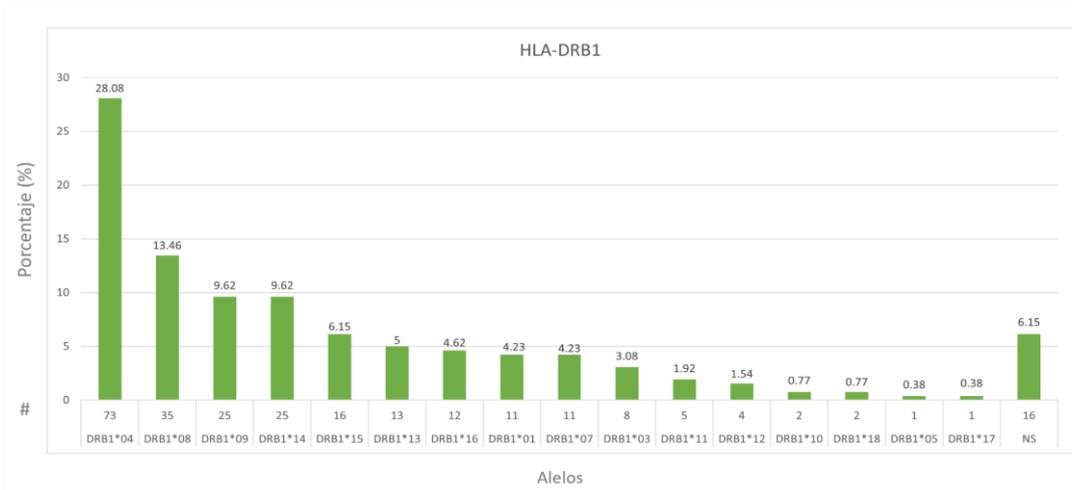
Abreviaciones: HLA, Antígeno Leucocitario Humano; NS, no se registró

Gráfico 4: Frecuencias de alelos HLA-B en donantes y los receptores de trasplante renal



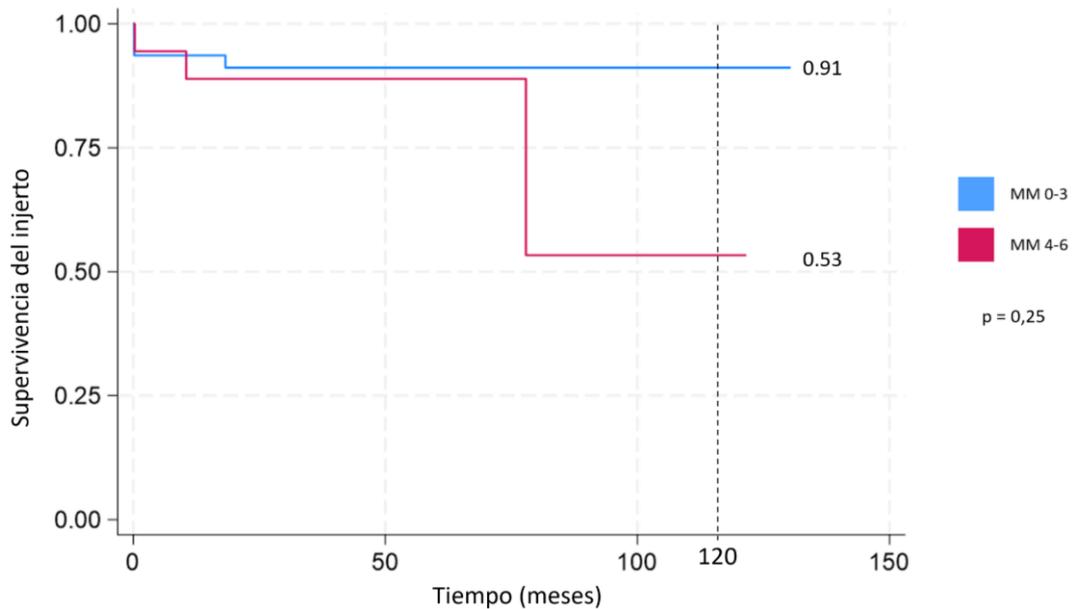
Abreviaciones: HLA, Antígeno Leucocitario Humano; NS, no se registró

Gráfico 5: Frecuencias de alelos HLA-DR en donantes y los receptores de trasplante renal



Abreviaciones: HLA, Antígeno Leucocitario Humano; NS, no se registró

Gráfico 6: Gráfica de supervivencia del injerto renal a 10 años (120 meses). Se compara la supervivencia del injerto según el número de incompatibilidades de HLA (MM).



Abreviaciones: MM, mismatch