

Caracterización de los anticuerpos anti-HLA en candidatos cubanos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Characterization of anti-HLA antibodies in Cuban candidates for allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation

Lelyem Marcell Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7085-9185>

Clara Yurina Taylor Torres¹ <https://orcid.org/0009-0003-4855-1944>

Enrique Rodríguez Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0003-1827-9823>

Arturo Chang Monteagudo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0843-372X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La detección y caracterización de los anticuerpos contra el sistema principal de histocompatibilidad (Ac anti-HLA) en los candidatos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) es una de las pruebas que aseguran la compatibilidad donante-receptor.

Objetivo: Caracterizar la aloinmunización pretrasplante con Ac anti-HLA de los candidatos cubanos a alo-TCPH.

Métodos: Se realizó la detección y la caracterización de los Ac anti-HLA y tipificación HLA, por tecnología xMAP de Luminex a 111 muestras de candidatos a alo-TCPH y 339 de sus posibles donantes, recibidas de abril de 2017 a marzo de 2022 en el Departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología. Se analizó la existencia de asociación entre las variables sexo y edad con la presencia de los Ac anti-HLA, sus clases, porcentaje de Ac anti-HLA frente a panel calculado (cPRA) y la presencia de Ac anti-HLA específicos de donante (DSA).

Resultados: La alosensibilización poblacional con Ac anti-HLA fue del 26,1 %, de ellos el 62,1 % tuvieron DSA, mayormente clase II. Aunque existió predominio del sexo masculino, las mujeres presentaron mayor frecuencia general de estos Ac y por clases, DSA y cPRA más elevados. No existió asociación de estos Ac con la edad.

Conclusiones: La alo-sensibilización poblacional cubana en candidatos a alo-TCPH es baja, pero las mujeres están más sensibilizadas, por lo que tienen menos posibilidades de encontrar donantes compatibles.

Palabras clave: anticuerpos anti-HLA; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; DSA; cPRA .

ABSTRACT

Introduction: The detection and characterization of antibodies against the main histocompatibility system (anti-HLA antibodies) in the candidates to allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation (allo-HSCT) is one of the tests that ensures donor-recipient compatibility.

Objective: To characterize the pre-transplant alloimmunization with anti-HLA antibodies of the Cuban candidates for allo-HSCT.

Method: 111 samples from allo-HSCT candidates and 339 of their possible donors, received from April 2017 to March 2022 at the Histocompatibility Department of the Institute of Hematology and Immunology, underwent detection and characterization of anti-HLA antibodies and HLA typing, respectively, by Luminex xMAP technology. The existence of an association between the variables sex and age with the presence of anti-HLA antibodies, their classes, percentage of anti-HLA antibodies compared to the calculated panel (cPRA) and the presence of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) was analyzed.

Results: Population allo-sensitization with anti-HLA antibodies was 26.1%, of which 62.1% had DSA, mostly class II. Although there was a predominance of the male sex, women presented a higher frequency of these antibodies overall and by class, DSA and cPRA higher. There was no association of these antibodies with age.

Conclusions: The allo-sensitization of the Cuban population in candidates for allo-HSCT is low, but women are more sensitized, so they have less possibilities of finding compatible donors.

Keywords: anti-HLA antibodies; hematopoietic stem cell transplantation; DSA; cPRA

Recibido: 21/07/2023

Aceptado: 29/11/2023

Introducción

En el mundo se realizan más de 50 000 trasplantes alogénicos de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) anuales.⁽¹⁾ Este tipo de trasplante constituye la solución para diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, autoinmunes, genéticas, inmunodeficiencias⁽¹⁾ y es una posibilidad de cura para el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁽²⁾

El éxito de este tipo de trasplante radica en que el donante y el receptor tengan la mayor compatibilidad inmunológica posible. Esto se garantiza con los estudios de histocompatibilidad, entre los que se encuentra la detección y caracterización de los anticuerpos (Ac) contra las moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (HLA) o Ac anti-HLA en el candidato a trasplante.

Dentro de la caracterización de los Ac anti-HLA se encuentra la especificidad (cuales moléculas HLA reconocen), la clase (clase I: anti-HLA*A, B, C y anti-HLA clase II: anti-HLA*DR, DQ, DP), el porcentaje de Ac anti-HLA frente a panel calculado (cPRA) y el nivel (fuerza).

Los Ac anti-HLA específicos del donante (DSA) atacan y destruyen las células progenitoras hematopoyéticas trasplantadas. Esto disminuye el número que llega a la médula ósea y las probabilidades de ser repoblada de manera adecuada, o sea, provocan fallo primario del injerto con bajas tasas de supervivencia.^(3,4)

La especificidad de los Ac anti-HLA del candidato a trasplante y la frecuencia poblacional de los genes HLA permite conocer el cPRA del paciente o posibilidades de tener una prueba cruzada positiva. Mientras mayor es este porcentaje, menor es la posibilidad de encontrar donantes compatibles.⁽⁵⁾

El nivel o fuerza relativa de los Ac anti-HLA ha tomado relevancia gracias a la aparición de los inmunoensayos de fase sólida y entre ellos los basados en la tecnología xMAP de Luminex que permiten, de manera semicuantitativa, utilizar la media de intensidad de fluorescencia (MFI) como unidad, medir este parámetro.⁽³⁾

Varios autores^(3,6,7) reportan que los DSA ≥ 5000 MFI se encuentran relacionados con pobre reconstitución hematopoyética y esta, a su vez, con mayor mortalidad sin recaída, menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG).

En Cuba se inició el alo-TCPH en el año 1985 y el haploidéntico en el 2014.⁽⁸⁾ La detección y caracterización parcial de los Ac anti-HLA se introdujo en el año 2013 por método de Ensayo de inmunoabsorción ligado a Enzima (ELISA)⁽⁹⁾ y desde el 2017 se realiza la caracterización completa por tecnología xMAP de Luminex.

Existe un estudio cubano previo de estos Ac en candidatos a este tipo de trasplante en el laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI),⁽⁹⁾ pero solo describe la frecuencia de estos Ac y no su caracterización.

Los estudios de frecuencia y características de los Ac anti-HLA, individuales y poblacionales, en candidatos a alo-TCPH son necesarios para estratificar el riesgo inmunológico del paciente. Contribuyen a la selección entre los posibles donantes, permiten diseñar estrategias y terapéuticas que aumenten las posibilidades de encontrar donantes compatibles y disminuyan las complicaciones postrasplantes para los pacientes con cPRA elevado.

El objetivo fue caracterizar la aloinmunización pretrasplante con Ac anti-HLA de los candidatos cubanos a alo-TCPH.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, que comprendió las muestras de 111 candidatos a alo-TCPH, pertenecientes al Programa Cubano de Trasplante de Médula Ósea y de 339 de sus posibles donantes, recibidas desde abril del 2017 a marzo del 2022 en el laboratorio de Histocompatibilidad del IHI. Los datos demográficos fueron suministrados por los médicos de asistencia que recolectaron la información, después de obtener el consentimiento informado de pacientes y familiares.

Para la detección y caracterización de los Ac anti-HLA en los candidatos se empleó la tecnología xMAP de Luminex (Luminex Corporation, Austin, Texas) y los estuches comerciales LIFECODES LifeScreen Deluxe, LIFECODES LSA CLASE I y LIFECODES LSA CLASE II. La tipificación de los genes HLA clase I (locus A, B y C) y clase II (DRB1 y DQB1) de los donantes se realizó por el método PCR-SSO de biología molecular con los estuches comerciales LIFECODES HLA SSO Typing kit. Todos de Immucor Transplant Diagnostics, Inc. Ambas técnicas fueron leídas en un equipo analizador Luminex 200. El montaje de la técnica y la lectura en el equipo se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se estableció como nivel de corte de positividad para los Ac anti-HLA la $MFI \geq 1000$. Para el cPRA se utilizó la solución informática diseñada al efecto en el laboratorio de Histocompatibilidad del IHI que realiza los cálculos basados en la frecuencia poblacional cubana de los genes HLA-A, B, DRB1 y DQB1.⁽⁵⁾ Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de cPRA (0% , $0\% \neq$ y $<20\%$, $20\% \leq$ y $<75\%$, $75\% \leq$). Se definieron como candidatos DSA positivos, aquellos que presentaron Ac anti-HLA específicos contra alguno de sus posibles donantes.

Se utilizó el programa Epidat versión 3.1 para el análisis estadístico y los estadígrafos ji al cuadrado, para detectar dependencia entre los Ac anti-HLA, cPRA y DSA con el sexo y la edad; además, de la comparación de proporciones en los casos en que existió asociación para determinar la diferencia entre grupos. Se consideró la $p < 0,005$ como significativa.

Resultados

El 26,1 % de los pacientes tuvieron Ac anti-HLA de alguna clase, con clase II como los más frecuentes (20,7 %), seguidos por la clase I (18,9 %) (tabla 1).

Existió predominio del sexo masculino (64,9 %) y asociación entre la presencia de Ac anti-HLA general y por clases con el sexo, con las mujeres proporcionalmente más sensibilizadas (tabla 1).

Tabla 1 - Anticuerpos anti-HLA según variables demográficas

| Variables | | Anticuerpos anti-HLA (n/%) | | Anticuerpos anti-HLA Clase I (n/%) | | Anticuerpos anti-HLA Clase II (n/%) | | Anticuerpos anti-HLA Clase I y II (n/%) | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|------------------------------------|---------|-------------------------------------|---------|---|---------|
| | | POS | NEG | POS | NEG | POS | NEG | POS | NEG |
| Total | 111 | 29/26,1 | 82/73,9 | 21/18,9 | 90/81,1 | 23/20,7 | 88/79,3 | 15/13,5 | 96/86,5 |
| Sexo (n/%) | Femenino (39/35,1) | 17/15,3 | 22/19,8 | 12/10,8 | 27/24,3 | 14/12,7 | 25/22,5 | 9/8,1 | 30/27,0 |
| | Masculino (72/64,9) | 12/10,8 | 60/54,1 | 9/8,1 | 63/56,8 | 9/8,1 | 63/56,8 | 6/5,4 | 66/59,5 |
| | <i>p</i> (X ²) | 0,0021* | | 0,0190* | | 0,0037* | | 0,0301* | |
| | <i>p</i> (CP) | 0,0043* | | 0,0364* | | 0,0079* | | 0,0603 | |
| Grupos de edad (años) (n/%) | <20 (47/42,3) | 10/9 | 37/33,3 | 9/8,1 | 38/34,2 | 7/6,3 | 40/36,0 | 6/5,4 | 41/36,9 |
| | 20-39 (29/26,1) | 7/6,3 | 22/19,8 | 5/4,5 | 24/21,6 | 5/4,5 | 24/21,6 | 3/2,7 | 26/23,4 |
| | 40-59 (33/29,7) | 12/10,8 | 21/18,9 | 7/6,3 | 26/23,4 | 11/9,9 | 22/19,8 | 6/5,4 | 27/24,3 |
| | 60≤ (1/0,9) | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 |
| | No datos (1/0,9) | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 | 0/0 | 1/0,9 |
| | <i>p</i> (X ²) | 0,4304 | | 0,9244 | | 0,1287 | | 0,6480 | |

n: número de pacientes; %: por ciento; POS: positivo; NEG: negativo; X²: ji al cuadrado; CP: comparación de proporciones; (*): *p* < 0,05

El promedio de edad fue 26,3 años. El grupo con mayor número de pacientes fue el de menos de 20 años (42,3 %) (tabla 1).

En el grupo de 40 a 59 años fueron más frecuentes los Ac anti-HLA general (10,8 %) y clase II (9,9 %). Los menores de 20 años tuvieron más frecuentemente de clase I (8,1 %). No existió asociación entre estos Ac y la edad (tabla 1).

El 73,9 % tuvo cPRA = 0 %. En los pacientes con PARA ≠ 0 % fue más frecuente tener un cPRA ≥ 75% (16,2 %) y en segundo lugar un cPRA entre 20 y 75 % (6,3 %). En un paciente no fue posible el cálculo del cPRA debido a que solo tenía Ac anti-HLA*C (se muestra como no datos) (tabla 2).

Tabla 2 - Anticuerpos anti-HLA contra panel calculado según variables demográficas

| cPRA (%) | | 0 (n/%) | ≠0 y < 20 (n/%) | ≤ 20 y < 75 (n/%) | ≤ 75 (n/%) | No datos (n/%) |
|-----------------------------|---------------------|---------|-----------------|-------------------|------------|----------------|
| Total | 111 | 82/73,9 | 3/2,7 | 7/6,3 | 18/16,2 | 1/0,9 |
| Sexo (n/%) | Femenino (39/35,1) | 22/19,8 | 1/0,9 | 5/4,5 | 11/9,9 | 0/0 |
| | Masculino (72/64,9) | 60/54,1 | 2/1,8 | 2/1,8 | 7/6,3 | 1/0,9 |
| | $p (\chi^2)$ | 0,0081* | | | | |
| | p (CP) | 0,0043* | 0,5845 | 0,0951 | 0,0243* | - |
| Grupos de edad (años) (n/%) | <20 (47/42,3) | 37/33,3 | 2/1,8 | 1/0,9 | 7/6,3 | 0/0 |
| | 20-39 (29/26,1) | 22/19,8 | 0/0 | 3/2,7 | 3/2,7 | 1/0,9 |
| | 40-59 (33/29,7) | 21/18,9 | 1/0,9 | 3/2,7 | 8/7,2 | 0/0 |
| | ≤60 (1/0,9) | 1/0,9 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | No datos (1/0,9) | 1/0,9 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | $p (\chi^2)$ | 0,6822 | | | | |

n: número de pacientes; %: porcentaje; cPRA: anticuerpos anti-HLA contra panel calculado; CP: comparación de proporciones; (*): $p < 0,05$.

Existió asociación entre el cPRA y el sexo ($p = 0,0081$). Los hombres presentaron mayor número de pacientes con cPRA = 0 % que las mujeres ($p = 0,0043$) y las mujeres mayor número de cPRA ≥ 75 % que los hombres ($p = 0,0243$) (tabla 2).

En los menores de 20 años fue más frecuente el cPRA = 0 % (33,3 %). Mientras que el cPRA ≥ 75 % lo fue en el de 40 a 59 años (7,2 %). No existió asociación entre el cPRA y la edad (tabla 2).

Las especificidades de Ac más frecuentemente detectadas fueron contra las moléculas HLA de clase II: DRB1*11 (41,3 %), DRB1*13 (37,9 %) (tabla 3). Hubo pacientes con Ac anti-HLA*C, anti-HLA*DPB1, anti-HLA*DQA1, anti-HLA*DRB3, DRB4 y DRB5. Además de dos pacientes con auto-Ac anti-HLA.

Tabla 3 - Especificidades de los anticuerpos anti-HLA por frecuencia detectada

| Especificidad de los anticuerpos anti-HLA | Número de pacientes (n = 29) | % |
|---|------------------------------|------|
| DRB1*11 | 12 | 41,3 |
| DRB1*13 | 11 | 37,9 |
| A*25, A*66 | 10 | 34,5 |
| A*02, DRB1*04, DRB1*08, DRB1*12, DRB1*14 | 9 | 31,0 |
| A*26, A*34, A*68, DRB1*09, DRB1*15 | 8 | 27,6 |
| B*27, DQB1*03, DQB1*04, DRB1*03, DRB1*07 | 7 | 24,1 |
| A*03, B*07, B*55, DQB1*06, DRB1*16 | 6 | 20,7 |
| A*11, A*43, B*67 | 5 | 17,2 |
| A*36, A*69, B*08, B*15, B*44, B*45, B*54, B*56, B*57, B*82, DRB1*01, DRB1*10 | 4 | 13,8 |
| A*24, A*32, B*50, DQB1*05 | 3 | 10,3 |
| A*01, A*23, A*29, A*30, A*31, A*33, B*14, B*35, B*37, B*38, B*42, B*49, B*53, B*58, B*59, B*78, DQB1*02 | 2 | 6,9 |
| A*74, A*80, B*13, B*18, B*39, B*40, B*41, B*46, B*47, B*48, B*51, B*52, B*73, B*81, | 1 | 3,4 |

n: número de pacientes.

El 62,1 % de los pacientes con Ac anti-HLA tuvieron DSA. De ellos el 44,8 % fue de clase II, el 34,5 % de clase I y el 17,2 % ambas clases (tabla 4).

Tabla 4 - Anticuerpos anti-HLA específicos de donante según variables demográficas

| Pacientes con anticuerpos anti-HLA | | DSA (n/%) | | DSA clase I (n/%) | | DSA Clase II (n/%) | | DSA Clase I y II (n/%) | |
|------------------------------------|---------------------|-----------|---------|-------------------|---------|--------------------|---------|------------------------|---------|
| | | POS | NEG | POS | NEG | POS | NEG | POS | NEG |
| Total | 29 | 18/62,1 | 11/37,9 | 10/34,5 | 19/65,5 | 13/44,8 | 16/55,2 | 5/17,2 | 24/82,7 |
| Sexo (n/%) | Femenino (17/58,6) | 11/37,9 | 6/20,7 | 6/20,7 | 11/37,9 | 7/24,1 | 10/34,5 | 2/6,9 | 15/51,7 |
| | Masculino (12/41,4) | 7/24,1 | 5/17,2 | 4/13,8 | 8/27,6 | 6/20,7 | 6/20,7 | 3/10,3 | 9/31,0 |
| | $p (\chi^2)$ | 0,7276 | | 0,9129 | | 0,6379 | | 0,3527 | |
| Grupos de edad (años) (n/%) | <20 (10/34,5) | 7/24,1 | 3/10,3 | 3/10,3 | 7/24,1 | 4/13,8 | 6/20,7 | 0/0 | 10/34,5 |
| | 20-39 (7/24,1) | 3/10,3 | 4/13,8 | 3/10,3 | 4/13,8 | 3/10,3 | 4/13,8 | 3/10,3 | 4/13,8 |
| | 40-59 (12/41,4) | 8/27,6 | 4/13,8 | 4/13,8 | 8/27,6 | 6/20,7 | 6/20,7 | 2/6,9 | 11/34,5 |
| | ≤60 (0/0) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | No datos (0/0) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | $p (\chi^2)$ | 0,4789 | | 0,8550 | | 0,8891 | | 0,0705 | |

 n: número de pacientes; DSA: anticuerpos anti-HLA específicos de donante; POS: positivo; NEG: negativo; (*): $p < 0,05$.

Aunque no existió asociación entre los DSA y el sexo, las mujeres tuvieron mayor número de pacientes con DSA general y por clases (tabla 4).

El grupo de edad con mayor porcentaje de pacientes con DSA general, de clase I y II, fue el de 40-59 años, mientras que los DSA contra clase I y II fueron más frecuentes en el grupo de 20 a 39 años. No existió asociación entre la presencia de DSA y los grupos de edad (tabla 4).

Discusión

Comparado con el estudio⁽⁹⁾ cubano del año 2013, en el cual solo el 17,6 % de los candidatos a este tipo de trasplante eran menores de edad, del 2017 al 2022 se triplicó esta cifra. Esto es positivo, porque se han incrementado sus opciones terapéuticas.

Diversos autores^(3,4,10) refieren un rango de sensibilización con estos Ac en candidatos a alo-TCPH que oscila entre el 19 y el 40 %, lo que sugiere que la sensibilización poblacional cubana es baja.

Varias investigaciones^(3,4,11) reportan que las mujeres suelen estar más sensibilizadas con Ac DSA y no DSA, por clases y por especificidad alélica. También muestran más frecuencia de cPRA positivos, con los niveles más elevados en las múltiparas, lo que dificulta la donación de hijo a madre.

En el estudio del 2013⁽⁹⁾ también se detectó mayor frecuencia de Ac anti-HLA clase II que de clase I, aunque con porcentajes poblacionales mayores.

Los Ac DSA de tipo anti-HLA*DP y DQ están relacionados no solo con fallo del injerto, sino también con el retraso en la recuperación de los neutrófilos y las plaquetas, mayor incidencia de infección bacteriana postrasplante y supervivencia reducida.⁽⁴⁾ Los títulos altos pretrasplante de DSA anti-DRB4 pueden ser resistentes a terapia con plasmáfesis y rituximab, además de provocar falla secundaria del injerto.⁽⁷⁾

Es desconocido si en el alo-TCPH el fallo primario del injerto está más asociado con una clase de Ac anti-HLA^(3,7) y aún se encuentra en estudio la densidad de la expresión de las moléculas HLA en las diferentes células en el injerto.⁽³⁾

No muchos estudios reflejan el cPRA de los pacientes candidatos a alo-TCPH que permitan una visión global de este fenómeno,⁽⁷⁾ lo que constituye una fortaleza de la presente investigación.

La solución informática creada en el laboratorio de Histocompatibilidad del IHI para el cálculo del cPRA solo comprende los locus HLA*A, B, DRB1 y DQB1, no al locus C, por lo que no refleja el porcentaje real de sensibilización que presenta el candidato a alo-TCPH. Otra incógnita reside en aquellos pacientes con Ac frente a los antígenos públicos (anti-HLA*DRB3, DRB4 y DRB5) o contra las moléculas HLA*DPB1, DPA1 y DQA1, de los cuales, en conjunto con el locus C, no existen todavía estudios de frecuencia poblacional en Cuba.

La importancia de estos últimos locus para el cPRA fue reconocida incluso para el trasplante de órganos sólidos. A partir de enero del 2023, en la United Network for Organ Sharing (UNOS) de Estados Unidos de América, se sumaron las frecuencias poblacionales de HLA*DPB1, DPA1 y DQA1 a los 8 antígenos existentes, para un total de 11 en los que se encuentran incluidos los antígenos públicos.⁽¹²⁾

Otros investigadores^(4,10) reportan frecuencias bajas (del 13 y 19 %) de DSA, al contrario de lo detectado

La presencia de DSA pretrasplante, tanto en pacientes sometidos a desensibilización como en los que no, está relacionada con recuperación más baja de los neutrófilos y con problemas para la recuperación de las plaquetas,⁽¹³⁾ menor tasa de injerto, mortalidad no relacionada con recaída, menor SLE y peor SG que en los pacientes DSA negativos.^(7,13)

Los DSA y no DSA postrasplante de síntesis “*de novo*” (nueva síntesis) han provocado la pérdida del injerto trasplantado.⁽⁷⁾ Son factores de riesgo para la enfermedad de injerto contra hospederio aguda, menor SLE y SG.⁽¹⁴⁾

Los mecanismos inmunológicos de fallo primario del injerto mediado por DSA contemplan tanto la destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas por activación de la vía clásica del complemento (Ac citotóxicos), como la citotoxicidad celular dependiente de Ac (ADCC) en la que también intervienen macrófagos y células asesinas naturales.⁽³⁾

Aunque existe una clara asociación entre la presencia de altos niveles de DSA (≥ 5000 MFI) y la falla primaria del injerto,^(3,6,7) todavía no existe una clara definición acerca que niveles (MFI) de DSA son “permisibles” para la selección de un donante. Esto se debe a que diferentes estudios reportan umbrales muy variables relacionados con la falla primaria del injerto (desde 1000 a 5000 MFI).^(3,7)

Ante este hecho, muchos autores^(7,10,13) recomiendan la selección de donantes DSA negativos y en caso de no existir, la instauración de protocolos de desensibilización pretrasplante que aumenten las probabilidades de supervivencia del paciente. Además se reporta la asociación entre un trasplante exitoso y la disminución de los niveles iniciales de DSA en un 50 %.⁽⁷⁾ Aunque se tendrían que considerar los valores iniciales de partida y si son Ac citotóxicos o no.

También sería necesario garantizar la mayor compatibilidad HLA entre donante y receptor, para disminuir la aparición de los Ac DSA de síntesis *de novo*.

La alo-sensibilización poblacional pretrasplante con Ac anti-HLA en candidatos cubanos a alo-TCPH es baja. Sin embargo, las mujeres están más sensibilizadas y tienen menos posibilidades de encontrar donantes compatibles, lo que las convierte en un grupo de riesgo inmunológico en este tipo de trasplante.

Referencias bibliográficas

1. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, et al. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. *Bone Marrow Transplant* 2019;54(8):1179-88. DOI: [10.1038/s41409-019-0476-6](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0476-6)
2. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e340-e7. DOI: [10.1016/S2352-3018\(20\)30069-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30069-2)

3. Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):645-50. DOI: [10.1182/asheducation-2017.1.645](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.645)
4. Jo T, Arai Y, Hatanaka K, Ishii H, Ono A, Matsuyama N, *et al*. Adverse effect of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies directed at HLA-DP/-DQ on engraftment in cord blood transplantation. *Cytotherapy*. 2022;S1465-3249(22):00829-5. DOI: [10.1016/j.jcyt.2022.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.10.005)
5. Chang-Monteaagudo A, Marcell-Rodríguez L, Ustariz-García C, Bencomo-Hernández AI. Método cubano para determinar el porcentaje calculado de anticuerpos reactivos contra panel. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2018 [acceso 29/12/2022];34(4). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/889>
6. Wang ZD, Sun YQ, Yan CH, Wang FR, Mo XD, Lyu M, *et al*. Negative effects of donor specific anti-HLA antibody on poor hematopoietic recovery in patients with hematological diseases receiving haploidentical stem cell transplantation and rituximab for desensitization. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2021;60(7):644-9. DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20200728-00713](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20200728-00713)
7. Krummey SM, Gareau AJ. Donor specific HLA antibody in hematopoietic stem cell transplantation: Implications for donor selection. *Front Immunol*. 2022;13:916200. DOI: [10.3389/fimmu.2022.916200](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.916200)
8. Jaime Fagundo JC. El trasplante de médula ósea y su evolución en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2018 [acceso 29/12/2022];34(4):41-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v34n4/a01_964.pdf
9. de la Guardia Peña O, García-García M, Ustariz-García C, Morera-Barrios L. Estudios inmunológicos en la pareja donante/receptor para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016 [acceso 26/12/2022]; 32(2). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/375>
10. La Rocca U, Perrone MP, Piciocchi A, Cinti P, Barberi W, Gozzer M, *et al*. Anti-HLA donor-specific antibodies in allogeneic stem cell transplantation: management and desensitization protocol. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1717-20. DOI: [10.1038/s41409-019-0497-1](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0497-1)

11. Huo MR, Xu YJ, Zhai SZ, Lv M, Wang Y, Cao LQ, *et al.* Prevalence and risk factors of antibodies to human leukocyte antigens in haploidentical stem cell transplantation candidates: A multi-center study. *Hum Immunol.* 2018;79(9):672-7. DOI: [10.1016/j.humimm.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.06.003)
12. United Network for Organ Sharing UNOS. Pre-implementation notice: CPRA calculation change. United Network for Organ Sharing, U.N.O.S; 2022 [acceso 03/01/2023]. Disponible en: <https://unos.org/news/pre-implementation-notice-cpra-calculation-change/>
13. Lima ACM, Bonfim C, Getz J, do Amaral GB, Petterle RR, Loth G, *et al.* Untreated Donor-Specific HLA Antibodies Are Associated with Graft Failure and Poor Survival After Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Pediatric Patients with Nonmalignant Disorders. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(10):698.e1-11. DOI: [10.1016/j.jtct.2022.07.019](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.07.019)
14. Wang L, Ji K, Chen L, Li Y, Zhu W, Yuan X, *et al.* Posttransplant de novo DSA and NDSA affect GvHD, OS, and DFS after haplo-HSCT in patients without pre-existing HLA antibodies of hematological malignancies. *Front Immunol.* 2022;13:1047200. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1047200](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1047200)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lelyem Marcell Rodríguez.

Curación de datos: Lelyem Marcell Rodríguez, Clara Yurina Taylor Torres, Enrique Rodríguez Díaz, Arturo Chang Monteagudo.

Análisis formal: Lelyem Marcell Rodríguez, Arturo Chang Monteagudo.

Investigación: Lelyem Marcell Rodríguez.

Metodología: Lelyem Marcell Rodríguez, Arturo Chang Monteagudo.

Redacción-del borrador original: Lelyem Marcell Rodríguez.

Redacción-revisión y edición: Lelyem Marcell Rodríguez, Arturo Chang Monteagudo.