

El haplotipo de las mil caras y su importancia en el trasplante de órganos

The multifaceted haplotype and its importance in organ transplantation

Elizabeth del Carmen Ruelas-Cinco¹, Ana Laura Márquez-Aguirre² y Edgar Rubén Mendieta-Condado^{1*}

¹ Laboratorio Estatal de Trasplantes, Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Jalisco, O.P.D. Servicios de Salud Jalisco, México.

² Unidad de Biotecnología Médica Farmacéutica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C., México.

*Autor de correspondencia: Edgar Rubén Mendieta-Condado, emendiet76@gmail.com

Resumen

Palabras clave:

trasplante, órgano, compatibilidad

La sustitución de un órgano o tejido es un procedimiento conocido como trasplante de órganos. Actualmente, en México cerca de 20 000 pacientes están en lista de espera. Existen diferentes tipos de trasplantes dependiendo del tipo del tejido u órgano, o la fuente del donante. Cuando el órgano o tejido donado no proviene de la misma persona es indispensable tomar en cuenta la compatibilidad, ya que uno de los obstáculos más importantes es el rechazo inmunológico. Los antígenos HLA son marcadores de superficie de células nucleadas, capaces de inducir una respuesta inmune de rechazo en el receptor, por lo que es importante buscar el donante más compatible. Diversas pruebas de laboratorio se realizan para determinar el grado de compatibilidad. Esta revisión presenta un panorama general de qué son los trasplantes, cómo se clasifican y las pruebas que se realizan para determinar el grado de compatibilidad entre los receptores y sus potenciales donantes.

Abstract

Keywords:

transplantation, organ, compatibility

The replacement of an organ or tissue is a medical procedure known as organ transplantation. Currently, in Mexico, nearly 20 000 patients are on the waiting list. There are various types of transplants depending on the nature of the organ or tissue and the source of the donor. When the donated organ or tissue does not originate from the same individual, compatibility must be considered, as one of the main challenges is immunological rejection. HLA antigens are surface markers found on nucleated cells that can trigger an immune rejection response in the recipient; therefore, identifying the most compatible donor is crucial. Several laboratory tests are performed to determine the degree of compatibility. This review offers a general overview of the concept and classification of transplants, as well as the tests conducted to assess compatibility between recipients and their potential donors.

Recibido: 18 de febrero 2025

Revisado: 29 de abril 2025

Aceptado: 24 de junio 2025

Publicado: 21 de enero 2025



Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia CC BY-NC-SA 4.0. Para ver una copia de esta licencia visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Introducción

Los avances en la ciencia y tecnología son cada vez más contundentes. En la actualidad, los científicos han encontrado más herramientas para diagnosticar y atacar enfermedades a fin de prolongar la vida humana. Sin embargo, a veces no es posible curar una enfermedad con medicamentos o cirugía, ya que el daño ocasionado traspasa los límites de la funcionalidad y conlleva a una falla crónica de nuestros órganos. Ahí es precisamente donde se marca el límite de nuestra tecnología actual: aún no podemos inducir la regeneración completa de un órgano dañado. Si bien se puede manipular la capacidad regenerativa de algunos órganos como la piel y la mucosa gástrica, cuando el órgano tiene funciones tan especializadas como un ojo o riñón, importa no solo la función celular en conjunto o por bloque de tejidos, entra en juego la función de cada célula y el orden en el que participa, ya que son órganos donde cada célula actúa de forma sincronizada para dar una función global. No obstante, gracias al estudio de la regeneración neuronal y hepática en mamíferos, el camino para inducir la recuperación del daño está cada vez más cerca y así también lo confirman las lecciones aprendidas de los anfibios, invertebrados, lagartijas y otros modelos de regeneración tisular (Cheng, 2025). Por otro lado, la investigación en células madre (células con capacidad de formar diversos tipos celulares) pareciera apoyar esta promesa; sin embargo, al día de hoy y desde hace algunos años existe una estrategia paralela que ha salvado miles de vidas en personas con un órgano dañado: el trasplante de órganos. La lista de órganos y tejidos trasplantables incluye: pulmón, corazón, riñón, hígado, páncreas, intestino, estómago, piel, córnea, médula ósea, sangre, hueso, entre otros, siendo el riñón el órgano más comúnmente trasplantado a nivel mundial.

Se estima que en 2023 se realizaron 173,765 trasplantes a nivel mundial, mientras que España, líder en trasplantes, alcanzó una cifra de 6,466 trasplantes de órgano sólido en 2024 con una tasa media de 17 trasplantes por día, sin contar tejidos (Secretaría de Salud - Organización Nacional de Trasplantes, s.f.). En nuestro país, el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) reportó que se realizaron 3,040 trasplantes de órganos durante el 2024 (CENATRA/Estadísticas_anual_2024). Sin embargo, hoy en día existen 18,747 receptores en espera de un trasplante y, a febrero de 2025, se han reportado 612 trasplantes en el Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes (CENATRA, 2025). En Jalisco, hasta el 31 de agosto del 2024 se encontraban 6,326 personas en espera de un órgano o tejido, de los cuales 5,669 requerían de un riñón; 620, de córneas; 33, de hígado y otros. El total de trasplantes de órganos realizado en el estado durante 2024 fue de 647 incluyendo riñón, hígado, córneas y hueso, lo cual le dio a Jalisco el liderazgo nacional en trasplantes sobre la media nacional, y aunque es un esfuerzo impresionante, aun no es suficiente (CETRAJAL, 2024).



La asignación de los órganos disponibles ante esta demanda se maneja en una lista de espera. La inclusión en ella es un proceso complejo que involucra a pacientes, donantes, equipos médicos y autoridades sanitarias. Involucra un seguimiento cuidadoso para asegurar la asignación justa y eficiente de los órganos disponibles. En México, un paciente puede tardar de 3 a 5 años o más en espera de un riñón. Los criterios para la asignación de órganos en pacientes en lista de espera se basan principalmente en la gravedad de la enfermedad del receptor, la compatibilidad con el donante y el tiempo de espera en la lista. Además, se consideran factores como la urgencia del trasplante, la edad del paciente, y la disponibilidad del órgano.

La estrategia de la sustitución

Técnicamente el trasplante es un procedimiento quirúrgico que reemplaza un órgano, tejido o un conjunto de células de una persona (donante) a otra (receptor). Aunque todos nuestros órganos son susceptibles de dañarse, la lista de órganos que pueden ser trasplantables actualmente incluye: corazón, riñón, hígado, pulmón, páncreas e intestino, siendo el riñón el órgano más comúnmente trasplantado; y en lo que respecta a los tejidos, se trasplantan córneas, piel, médula ósea, sangre, hueso, entre otros. La médula espinal, el páncreas, los pulmones e intestino son más raros y su posibilidad de éxito es escasa debido a complicaciones técnicas que incluyen un rechazo del tejido. Por otra parte, las corneas son el tejido que mejor se adapta y el que tiene más porcentaje de aceptabilidad en el receptor. De ahí que haya habido un gran número de intentos desde hace más de 300 años para realizar un trasplante exitoso (Figura 1).

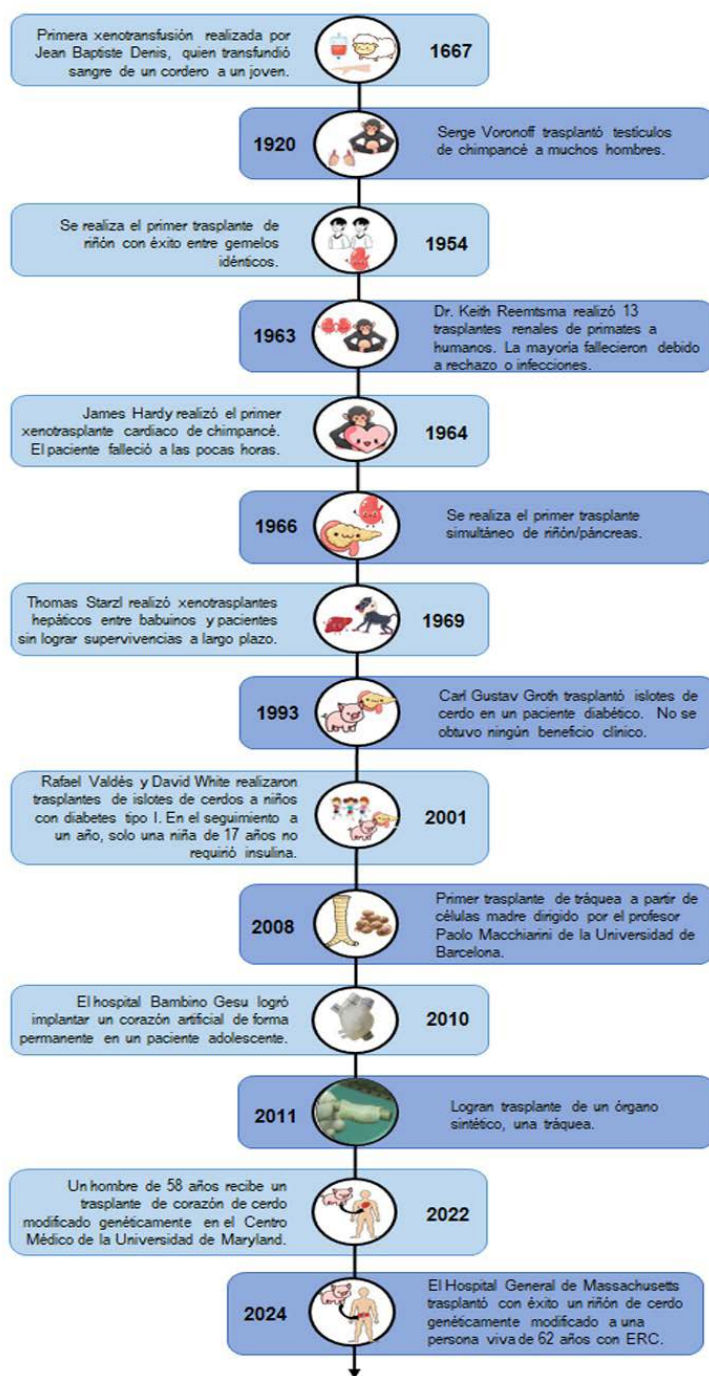


Figura 1. Historia de los trasplantes. Avances de los trasplantes a lo largo del tiempo. ERC: Enfermedad Renal Crónica
Fuente: Imagen propia

Dependiendo el tipo de la relación donante-receptor y el tipo de donador, existen distintos tipos de trasplantes. De acuerdo con la relación donante-receptor, los trasplantes se clasifican en autotrasplante o autólogo (del mismo individuo), iso-

trasplante (de un gemelo idéntico), alotrasplante o alogénico (misma especie, pero genéticamente distintos) y xenotrasplante (diferentes especies). De acuerdo al tipo de donación los podemos clasificar en la donación en vida, los cuales se realizan a partir de donantes vivos y son más habituales entre familiares compatibles con pacientes que necesitan un órgano, y la donación después de la muerte, a partir de donantes fallecidos, ya sea tras la muerte encefálica o cardíaca (Figura 2).

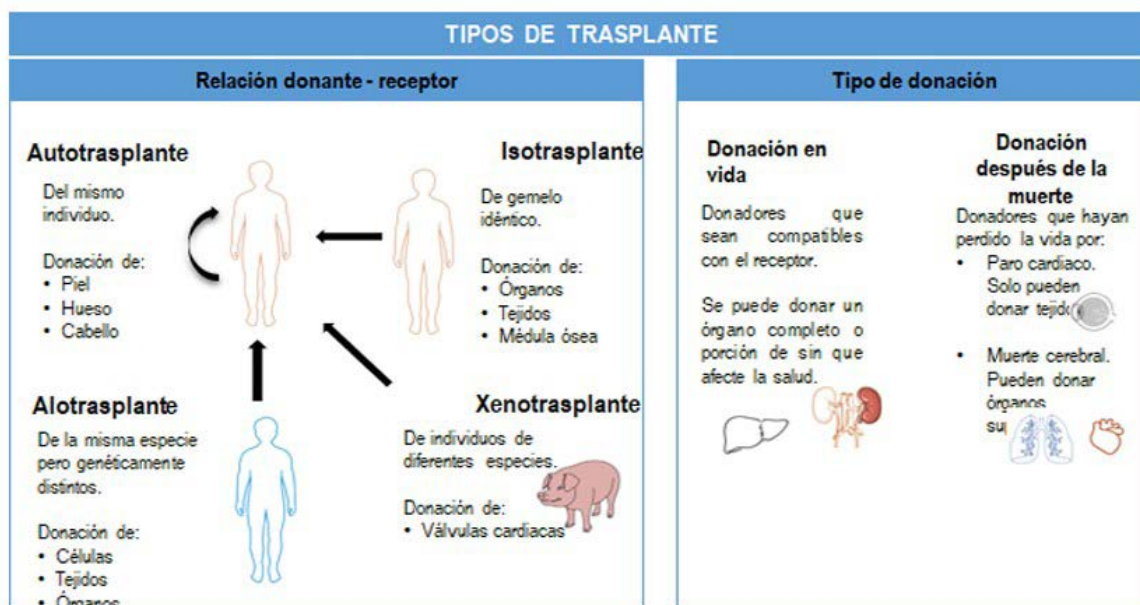


Figura 2. Tipos de trasplantes. Considerando la relación existente entre donante y receptor, así como el tipo de donación se pueden distinguir varios tipos de trasplantes

Fuente: Imagen propia

El gran reto de la compatibilidad

Una de las principales barreras en los trasplantes es el rechazo inmunológico. Para entenderlo podríamos preguntarnos: ¿qué es lo que acepta el cuerpo o no? El encargado de hacer esta distinción es el sistema inmunológico: nuestro sistema de defensa, ya que tiene la capacidad de distinguir entre lo que es propio y lo ajeno. De este modo, si los glóbulos blancos del sistema inmunológico detectan algo extraño intentan destruirlo. Esto constituye una gran importancia cuando tenemos una infección por parásitos, hongos, bacterias y virus. El problema es que estas defensas también se activan cuando un órgano, tejido o células procedentes de un donante se introducen en el cuerpo de un receptor, rechazándolo tal cual fuera un atacante. Sin embargo, esto no ocurre siempre; existe cierta tolerancia cuando el donante es más parecido al receptor.



En este parecido o semejanza intervienen distintas moléculas, denominadas antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés human leukocyte antigens). Los antígenos HLA se encuentran en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo y cada persona tiene un patrón único que determina su tipificación tisular. Los genes de HLA se heredan la mitad de la mamá y la otra mitad del papá por lo cual se observa variación, incluso entre hermanos. Dicha variación afecta significativamente el potencial de compatibilidad en el trasplante entre las personas. Los polimorfismos (variaciones) en los genes HLA se han estudiado ampliamente como predictores independientes del rechazo y la supervivencia del injerto trasplantado por la compatibilidad de estos antígenos. Sin embargo, el reto consiste en poder identificar cada variación y establecerla como compatible, ya que cada gen puede tener miles de variables. El rechazo puede ocurrir incluso en el caso de una alta compatibilidad HLA, de ahí la necesidad de buscar candidatos de donación perfectos. Incluso cuando existe una amplia compatibilidad, en la mayoría de los casos es necesario seguir tomando fármacos inmunosupresores.

Los genes CMH (complejo mayor de histocompatibilidad) que actúan como antígenos de trasplante son los genes HLA clásicos. Los genes HLA de clase I clásicos (HLA-A, -B y -C) se expresan en la mayoría de las células somáticas del cuerpo. Los genes HLA de clase II clásicos (HLA-DR, -DQ, -DP) se expresan en células presentadoras de antígenos como las células B, las células T activadas, las células dendríticas, los macrófagos y las células epiteliales de la glándula tímica. La función principal es la distinción de lo propio de lo ajeno. Tanto las moléculas de clase I como las de clase II presentan péptidos cortos derivados de patógenos a las células T para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. Las moléculas HLA de clase I muestran péptidos que resultan de la degradación de proteínas citosólicas en la superficie celular, donde pueden ser reconocidos por las células T CD8+. Mientras que las moléculas de HLA de clase II presentan péptidos que resultan de la degradación de proteínas endocitadas a la superficie celular donde son reconocibles por las células T CD4+ (Tumer, 2023).

En la determinación de compatibilidad se analizan los genes HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP (tanto el donador como del receptor) que se transmiten a través de los haplotipos. Un haplotipo es un conjunto de variantes genéticas localizadas en la misma región de un cromosoma y tienden a heredarse juntas. Cada persona hereda un haplotipo HLA de cada uno de sus progenitores, lo que implica que contamos con dos réplicas del sistema HLA, una para cada cromosoma. Cuando los donadores son padres o hijos, siempre tendrán un haplotipo en común. Si dona un hermano(a) existe un 25% de probabilidad que compartan dos haplotipos, un 50%



de que compartan un haplotipo y 25% de que no compartan haplotipos. Cuando se comparten dos haplotipos, el riesgo inmunológico es muy reducido y el pronóstico es considerablemente más favorable, de ahí, la importancia de la tipificación.

HLA como herramienta para encontrar la compatibilidad

Alrededor de los años 70 del siglo pasado se comenzó a determinar la compatibilidad entre el donante y su receptor mediante la tipificación del HLA. Se utilizaron anticuerpos policlonales como reactivos de detección (serología). Con el desarrollo de la biología molecular se sustituyó paulatinamente la serología por el análisis del ADN mediante técnicas de PCR y secuenciación, así como otras tecnologías basadas en la citometría: como la citometría de fase sólida (Nordham 2021) (Tabla 1). Es importante considerar que mayor resolución en la tipificación es más útil, pero más costoso y no es accesible para todos. A pesar de que en la en los países de primer mundo es muy común utilizar alta resolución, existen otros países con limitaciones económicas que no tienen acceso a estas tecnologías. Sin embargo, en las convenciones aún se acepta baja resolución para trasplante de órgano sólido a diferencia de que la alta resolución es requisito obligatorio para trasplante de médula ósea. Por otro lado, la logística en algunos lugares es mejor y hay más presupuesto para realizar una mayor cantidad de trasplantes, como es el caso de la Unión Europea y Estados Unidos de América. En Latinoamérica existe más riesgo de requerir un segundo trasplante debido a un rechazo por la insuficiencia en la resolución.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio que se realizan para determinar el grado de compatibilidad entre los receptores y sus potenciales donante

Prueba	Método	Aplicabilidad
Tipificación de antígenos HLA Clase I y Clase II	Serología	Microlinfotoxicidad
		Se sustituyó por los métodos moleculares
	Biología molecular	<i>Tipificaciones HLA de baja resolución</i> PCR-SSP (cebadores específicos de secuencia)
		Identifica grupos de antígenos HLA pero no diferencia entre alelos con diferencias sutiles
		<i>Tipificaciones HLA de resolución intermedia</i> PCR-SSO (oligonucleótidos específicos de secuencia)
		Identifica grupo alélico con mayor especificidad que la baja resolución. Es útil en trasplante de órgano sólido y para estudios de enfermedades autoinmunes
		<i>Tipificaciones HLA de alta resolución</i> STB (Tipificación basada en secuenciación de Sanger) NGS (Secuenciación de siguiente generación)
		Determina el tipo HLA a nivel de alelo específico. Es esencial para trasplante de médula ósea y para estudios de asociación con enfermedades. A mayor resolución es mejor pronóstico y disminuye la terapia de inmunosupresión.



Determinación de anticuerpos anti-HLA	Nivel 1	Tamizaje de anticuerpos anti-HLA (determina presencia o ausencia)	Es poco útil en diagnóstico porque no es específico. Se utiliza en investigación para cribado poblacional.
	Nivel 2	Porcentaje de panel de anticuerpos reactivos (determina el %)	Refleja el porcentaje de los posibles donantes que serían incompatibles con el receptor. Es útil para listas de espera de donante fallecido.
	Nivel 3	Anticuerpos anti- HLA específicos Clase I y II (especificidad)	Determina específicamente contra cuál antígeno HLA están dirigidos los anticuerpos preexistentes en el receptor.
Pruebas cruzadas para trasplante (Evalúa si el suero del receptor contiene anticuerpos que puedan dañar el órgano/tejido del donador)	Citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)		Baja sensibilidad Prueba CDC positiva es una contraindicación absoluta para el trasplante
	Citometría de Flujo		Mayor sensibilidad que CDC Una citometría de flujo positiva y prueba cruzada mediante CDC negativa no contraindica el trasplante, pero sugiere hacer desensibilización y seguimiento postrasplante estrecho
	Prueba cruzada virtual		Muy sensible Se requiere conocer los anticuerpos anti-HLA donante específico presentes en el receptor y la tipificación HLA tanto de donante como de receptor
	FlowDSA-XM (citometría de fase sólida- Luminex)		Actualmente sólo está autorizada para fines de investigación y no para uso diagnóstico.

Fuente: propia

Tipificación HLA

Los antígenos HLA son identificados a partir del ADN obtenido de los leucocitos de los receptores y donadores. Existen tres categorías diferentes de métodos de tipificación molecular de HLA basados en ADN, de los cuales los que brindan una información equivalente a la de los serológicos se denominan “de baja resolución”. Mientras que los que ofrecen un mayor nivel de detalles y permiten agrupar los alelos que codifican solo aquellas moléculas HLA con el mismo sitio de unión al antígeno se conocen como “de alta resolución” (Geo, 2024; Chang, 2017).

1. Tipificación por PCR-SSP (del inglés *specific sequence primers*): esta técnica se basa en la amplificación selectiva de los genes HLA, utilizando pares de cebadores específicos de secuencia que apuntan y amplifican una secuencia de ADN particular, donde los cebadores de PCR están diseñados para unirse solo a un alelo o grupos de alelos HLA específicos. La confirmación de los alelos amplificados se realiza mediante la presencia o ausencia de amplificación de ADN por un par de cebadores en particular que se visualizan mediante electroforesis en gel de agarosa. Por lo tanto, la presencia de la amplificación corresponderá a la presencia del alelo o los alelos designados. Los conjuntos



de pares de cebadores disponibles comercialmente pueden definir un tipo HLA completo de un individuo (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ y -DP). Esta técnica proporciona resultados rápidos, lo que permite la tipificación de donantes fallecidos. Es útil en las tipificaciones HLA de baja resolución para trasplante de órgano sólido, principalmente de donantes renales (vivos o fallecidos) y sus receptores, así como en estudios familiares para el trasplante relacionado de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Sin embargo, una de sus desventajas es que esta técnica no es adecuada para probar una gran cantidad de muestras (Chang, 2017; Tumer, 2023).

2. Tipificación por PCR-SSO (del inglés *sequence-specific oligo nucleotides*): esta técnica se basa en la utilización de sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia, los cuales se hibridan de forma complementaria con el ADN humano previamente amplificado por PCR. Este método identifica polimorfismos de HLA utilizando sondas de oligonucleótidos en una matriz de fase sólida en productos de PCR de amplio alcance, específicos de exón y locus. Esta metodología es adecuada para analizar una gran cantidad de muestras en lotes. Sin embargo, una desventaja es que frecuentemente arroja resultados ambiguos en alta resolución a nivel alélico, lo que obliga a estimar la mayor probabilidad o a expresar todas las posibilidades, lo que se conoce como “resolución intermedia” (Chang, 2017; Tumer, 2023).
3. Tipificación basada en secuencias (SBT, del inglés *Sanger based typing*): esta técnica se realiza en la secuenciación del ADN basada en Sanger u otras plataformas, como la secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés *Next Generation Sequencing*). Esta técnica considerada de alta resolución permite identificar el orden de las bases nitrogenadas dentro de la región del genoma en que están codificados los antígenos HLA. Por lo que es capaz de identificar la tipificación HLA a nivel alélico para receptores y donantes, por ejemplo, en trasplantes de células madre. Se considera el método de referencia en la tipificación HLA. Aunque podría considerarse una técnica costosa por el precio de los equipos, el costo por cada determinación es mínimo. Este sistema también supone un ahorro tiempo y dinero, ya que arroja desde un inicio resultados en alta resolución y hace innecesario emplear otros métodos (Chang, 2017; Tumer, 2023).



Pruebas de anticuerpos anti HLA

El seguimiento y caracterización inmunológica de los pacientes en lista de espera para trasplante de órgano sólido requiere la determinación en sangre de la presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA, a fin de evitar, en lo posible, la ocurrencia de rechazo del órgano trasplantado. Actualmente, los ensayos con microesferas recubiertas, ya sea con antígenos purificados derivados de líneas celulares (nivel 1-2) o con un antígeno único recombinante (alta resolución), son el método más común para la identificación de anticuerpos anti-HLA. El análisis se realiza en una plataforma de citometría de flujo especializada (Tait, 2016).

Pruebas cruzadas para trasplante

Este estudio inmunológico consiste en enfrentar las células de un donante determinado con el suero del receptor para detectar la presencia de aloanticuerpos preformados contra ese donante. Estos anticuerpos pueden preformarse por transfusiones, trasplantes previos o embarazos, por lo que esta prueba es esencial para determinar la compatibilidad entre un donante y un receptor. Este ensayo se emplea previo al trasplante y las técnicas comúnmente utilizadas son por citotoxicidad, la citometría de flujo y la citometría de fase sólida-Luminex como pruebas cruzadas físicas. En la actualidad es cada vez más utilizada la prueba cruzada virtual, la cual nos da una predicción inicial de la compatibilidad entre donante y receptor.

Conclusión

Las estrategias de tipificación HLA, así como el abordaje del riesgo inmunológico para potenciar el éxito del trasplante, deberán basarse en la experiencia a nivel mundial, la terapia inmunosupresora personalizada y la habilidad técnica, así como la incorporación de tecnologías cada vez más modernas que permitan una mayor precisión y eficacia para determinar la compatibilidad entre el donante y receptor que será sometido al trasplante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

Referencias

Centro de Trasplantes y Órganos y Tejidos del Estado de Jalisco. (2024). *Centro de Trasplantes de Órganos y Tejidos de Jalisco*. <https://cetrajal.jalisco.gob.mx/inicio>



- Centro Nacional de Trasplantes. (2025). *Estadísticas sobre donación y trasplantes. Gobierno de México*. Recuperado de <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060?idiom=es>
- Chang Monteagudo, A. (2017). Nuevas estrategias de tipificación HLA para potenciar los trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas en Cuba. *Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, 33(4). Recuperado a partir de <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/578>
- Chang, L., Li, L., Han, Y., Cheng, H., & Yang, L. (2025). Organoids in Haematologic Research: Advances and Future Directions. *Cell proliferation*, 58(6), e13806. <https://doi.org/10.1111/cpr.13806>
- Geo, J. A., Ameen, R., Al Shemmari, S., & Thomas, J. (2024). Advancements in HLA Typing Techniques and Their Impact on Transplantation Medicine. *Medical Principles and Practice*, 33(3), 215–231. <https://doi.org/10.1159/000538176>
- Nordham, K. D., & Ninokawa, S. (2021). The history of organ transplantation. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 35(1), 124–128. <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1985889>
- Secretaria de Salud - Organización Nacional de Trasplantes. (s.f.). *Estado actual de Receptores, Donación y Trasplantes en México ANUAL 2024*. Consultado el 12 de febrero de 2025. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/967152/ESTADISTICAS_ANUAL_2024.pdf
- Statista. (s.f.). *Distribución del número de trasplantes de órganos realizados a nivel mundial en 2023, por tipo*. Consultado el <https://es.statista.com/estadisticas/597513/numero-de-trasplantes-de-organos-realizados-a-nivel-mundial-por-tipo>
- Tait B. D. (2016). Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients - Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Frontiers in immunology*, 7, 570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00570>
- Tumer, G., Simpson, B., & Roberts, T.K. (2023). *Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC)*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538218/>

