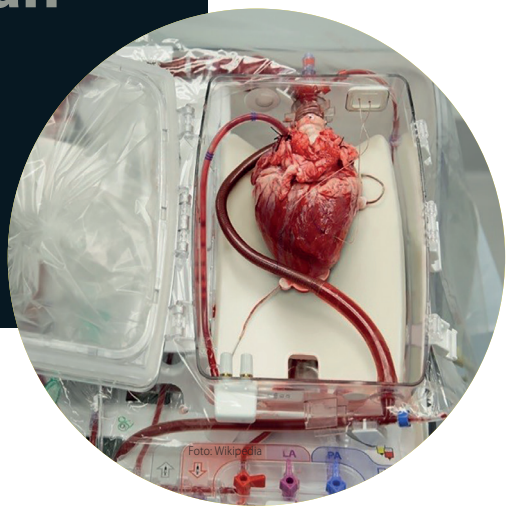
Trasplante cardiaco: ¿Cuáles estudios garantizan su supervivencia?

Lelyem Marcell Rodríguez[a,‡,*]



Resumen

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud en varios países y el trasplante cardiaco (TC) constituye el único tratamiento capaz de aumentar la expectativa de vida de los pacientes que la presentan. Para que el corazón trasplantado perdure, debe existir compatibilidad tanto inmunológica como no inmunológica entre el donante y el candidato a trasplante cardiaco (CTC).

El objetivo de esta revisión es ofrecer una actualización integral sobre los estudios de histocompatibilidad y de seguimiento postrasplante cardiaco. Los estudios de histocompatibilidad previos al TC se limitan a la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO y a la detección y caracterización de los anticuerpos dirigidos contra las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (anticuerpos anti-HLA) en el CTC. La prueba cruzada suele realizarse de manera retrospectiva debido a restricciones de tiempo y logística.

Esto demanda un seguimiento postrasplante estrecho, ya que, al no considerarse la compatibilidad de los genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) como criterio de asignación del corazón —como sí ocurre en otros tipos de trasplante—, la probabilidad de desarrollar anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA) y de desencadenar una respuesta inmune celular que provoque rechazo es alta.

Para el diagnóstico temprano del rechazo, se están implementando métodos no invasivos sobre la biopsia de endomiocardio, considerada la "prueba de oro". Estos incluyen estudios de imagen, electrocardiogramas y análisis de marcadores en sangre periférica. Entre estos últimos existen estudios conocidos como la detección y caracterización de anticuerpos, y enfoques más recientes, como los ensayos de función de linfocitos T y la medicina genómica (perfiles de expresión génica, ADN libre circulante del donante y detección de microARN).

La incorporación de la compatibilidad de los genes HLA —en particular el HLA-DR—como parte de los estudios de histocompatibilidad, junto con la implementación de métodos no invasivos de seguimiento postrasplante, contribuirá a disminuir los episodios de rechazo y a aumentar la supervivencia tanto del receptor como del injerto cardiaco.

Palabras clave: *Trasplante cardiaco; histocompatibilidad; anticuerpos anti-HLA; anticuerpos no-HLA; HLA.*

[a] Laboratorio de Histocompatibilidad. Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba. La Habana, Cuba.
ORCID ID:
[‡] https://orcid.org/0000-0001-7085-9185
* Correspondencia: lelymarcellrod@gmail.com
Recibido: 29-diciembre-2024. Aceptado: 03-febrero-2025.

Heart Transplant: Which Studies Guarantee Its Survival?

Abstract

Heart failure is a significant health issue in many countries, and heart transplantation remains the only treatment capable of increasing the life expectancy of affected patients. For the transplanted heart to remain functional, both immunological and non-immunological compatibility must exist between the donor and the cardiac transplant candidate (CTC).

This review aims to provide a comprehensive update on histocompatibility studies and post-transplant follow-up. Pre-transplant histocompatibility assessments are limited to ABO blood group compatibility and the detection and characterization of antibodies against major histocompatibility complex (MHC) molecules (anti-HLA antibodies) in the CTC. Crossmatch testing is typically performed retrospectively due to time and logistical constraints.

Because HLA gene compatibility is not considered a criterion for heart allocation —as it is in other types of organ transplantation— the risk of developing donor-specific anti-HLA antibodies (DSAs) and triggering a cellular immune response leading to rejection is high. This necessitates close post-transplant follow-up.

To enable early rejection diagnosis, non-invasive methods are being employed alongside endomyocardial biopsy, which remains the "gold standard". These methods include imaging studies, electrocardiograms, and peripheral blood biomarkers. Among these, established techniques such as antibody detection and characterization coexist with more innovative approaches, including T lymphocyte function assays and genomic medicine (gene expression profiling, donor-derived cell-free DNA, and microRNA detection).

Integrating HLA gene compatibility —particularly HLA-DR— into histocompatibility testing, alongside non-invasive post-transplant monitoring strategies, will help reduce rejection episodes and improve both graft and recipient survival.

Keywords: *Heart transplant; histocompatibility; anti-HLA antibodies; non-HLA antibodies; HLA.*

Foto: JC Gellidon/Unsplash

INTRODUCCIÓN

El trasplante cardiaco: una necesidad

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad con una prevalencia estimada de unos 23 millones de enfermos en el mundo[1].

En Estados Unidos y países de Europa Occidental, afecta alrededor del 2% de la población, mientras que en Latinoamérica alcanza el 1%. Sus etiologías varían según la región geográfica, desde la cardiopatía isquémica hasta la enfermedad de Chagas[2].

Los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada tienen como opciones terapéuticas los dispositivos de asistencia ventricular implantables (VAD, por sus siglas en inglés) y el trasplante cardiaco (TC), y es este último el tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca terminal[1]. El TC es capaz de aumentar la expectativa de vida en más de 12 años[3].

El TC puede realizarse desde la etapa neonatal hasta los 70 años de edad. Es importante destacar que el TC neonatal presenta los mejores resultados entre todos los tipos de trasplante de órganos sólidos[4]. Aunque la edad de 70 años suele ser una contraindicación para la mayoría de los TC, aquellos pacientes que logran ser trasplantados tienden a presentar reacciones de rechazo menos agudas[5].

Para que un TC pueda llevarse a cabo, debe existir un donante además de un candidato a trasplante cardiaco (CTC) que necesite la donación, y ambos deben de tener cierto grado de compatibilidad. La compatibilidad se evalúa en 2niveles: no inmunológico (índice de masa corporal, edad, presencia de infecciones y enfermedades asociadas, etc.) e inmunológico (histocompatibilidad)[6].

Los estudios de histocompatibilidad determinan el grado de semejanza o compatibilidad inmunológica entre el donante y el CTC. En otras palabras, permiten identificar qué antígenos (moléculas) del donante pueden ser reconocidos como extraños y atacados por el sistema inmunitario del receptor. Estos estudios se realizan antes del trasplante de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas para determinar si un individuo puede donar a otro.

Su objetivo es garantizar que el injerto (órgano o células trasplantadas) permanezca viable en el receptor el mayor tiempo posible[7].

Los estudios de histocompatibilidad incluyen: la tipificación y compatibilidad del grupo sanguíneo ABO, la tipificación y compatibilidad de los genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) entre el donante y el CTC, la identificación

y caracterización de los anticuerpos contra las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad (anticuerpos anti-HLA) en el CTC y la prueba cruzada (PC)[7].

Existen otros estudios de histocompatibilidad aplicables al trasplante de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, pero no se realizan de manera rutinaria. Su aplicación depende de los antecedentes clínicos del CTC e incluyen: la tipificación de genes no-HLA, la detección de anticuerpos no-HLA, las pruebas cruzadas de células endoteliales y la evaluación de la respuesta inmune celular innata y adaptativa del CTC frente a los antígenos del donante[8,9].

Los estudios de histocompatibilidad son indispensables en la decisión de asignación de un corazón a un paciente, ya que permiten disminuir los episodios de rechazo y aumentan la supervivencia tanto del injerto como del receptor. Sin embargo, en el TC, estos estudios son más limitados en comparación con otros trasplantes de órganos sólidos.

Por otro lado, los estudios postrasplante permiten detectar el rechazo inmunológico en etapas tempranas y brindan a los médicos de asistencia la oportunidad de implementar estrategias terapéuticas adecuadas.

El TC es un procedimiento terapéutico que se realiza con mayor frecuencia a nivel mundial, por lo que resulta fundamental conocer qué estudios permiten seleccionar al donante para un posible CTC, así como cuáles estudios realizados en el paciente trasplantado permiten evitar los episodios de rechazo inmunológico.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura publicada en español e inglés, no se encontraron artículos de revisión previos en español sobre este tema, mientras que los disponibles en inglés se enfocaban exclusivamente en estudios pre o postrasplante.

Por ello, el objetivo de esta revisión es ofrecer un enfoque integral y actualizado sobre los estudios pretrasplante de histocompatibilidad entre donante y CTC, así como sobre el seguimiento postrasplante cardiaco. Ahondar en sus particularidades y relevancia, además de proponer qué estudios deberían incorporarse para mejorar la supervivencia en este tipo de trasplante.

DESARROLLO

El rechazo inmunológico en el trasplante cardiaco

El rechazo es una respuesta inmune adaptativa. Por razones históricas, se ha clasificado según sus características histopatológicas y el tiempo de aparición postrasplante, más que por los mecanismos inmunitarios efectores involucrados. Se divide en rechazo hiperagudo, agudo y crónico[7].

En el rechazo hiperagudo intervienen exclusivamente los anticuerpos del receptor, que reconocen los antígenos del donante y forman complejos antígeno-anticuerpo a lo largo de la capa endotelial de los vasos sanguíneos del injerto, activando la cascada del complemento. Esto desencadena una respuesta inflamatoria que conduce a la infiltración de macrófagos, trombosis microvascular y disfunción del injerto[7,10].

Si existen anticuerpos preformados, hay un riesgo elevado de rechazo hiperagudo[3,11]. Sin embargo, su incidencia ha disminuido gracias a los estudios pretrasplante de compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, la evaluación del porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel calculado (cPRA) y la prueba cruzada virtual (PCV), junto con los protocolos de desensibilización aplicados a pacientes con porcentajes elevados de cPRA[3].

A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, el rechazo agudo (RA) del injerto continúa siendo uno de los principales eventos adversos del trasplante de corazón y que determina supervivencia durante el primer 1 año[1].

En este tipo de rechazo, al igual que en el rechazo crónico (RC), intervienen tanto la respuesta inmunitaria celular como la humoral. Ambos pueden manifestarse con predominio celular (rechazo celular agudo [RCA], rechazo celular crónico [RCC]) o humoral (rechazo agudo mediado por anticuerpos [RMA], rechazo crónico mediado por anticuerpos [RCA])[3].

Algunos autores sostienen que la forma celular de rechazo es más común que la humoral[3]. Sin embargo, en la práctica clínica, el rechazo celular puede controlarse con tratamiento inmunosupresor, a diferencia del rechazo mediado por anticuerpos, que sigue teniendo un pronóstico reservado[12].

Tabla 1. Estudios de histocompatibilidad donante-candidato a trasplante realizados en el trasplante cardiaco

Pretrasplante	Postrasplante
Compatibilidad del grupo sanguíneo ABO	Prueba cruzada
Porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel (PRA)	
Porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel calculado (cPRA)	
Prueba cruzada virtual (PCV)	
Prueba cruzada (si cPRA ≥10%)	

Tabla 2. Compatibilidad de grupos sanguíneo ABO entre donante y candidato a trasplante cardiaco

Grupo sanguíneo ABO del candidato a trasplante cardiaco	Grupo sanguíneo ABO del donante
O	O
A	A, O
B	B, O
AB	A, B, AB, O

Aunque existen reportes que no muestran diferencias en la incidencia de muertes o retrasplantes entre pacientes adultos con trasplante cardiaco (TC) del grupo sanguíneo ABO incompatible en comparación con pacientes ABO compatibles, el TC ABO incompatible en adultos sigue siendo raro, severamente restringido a decisiones individuales y no exento de riesgo.

Los anticuerpos anti-HLA, especialmente los específicos del donante (DSA) de clase II, así como los anticuerpos no-HLA, son responsables del RMA[3,13].

El RC afecta al 60% de los corazones trasplantados[7]. Los DSA también están implicados en la vasculopatía del injerto cardiaco (CAV), una forma de RC causante de la mayor mortalidad a largo plazo[3]. El RCA recurrente se asocia con CAV y con la mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular postrasplante[3].

Estudios de histocompatibilidad realizados en el trasplante cardiaco

En este tipo de trasplante, los estudios de histocompatibilidad donante-CTC que se realizan de rutina son: la tipificación y compatibilidad del grupo sanguíneo ABO, así como la detección y caracterización de los anticuerpos anti-HLA del CTC[1,3]. Para este último, se suelen realizar las siguientes pruebas pretrasplante: porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel (PRA), porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel calculado (cPRA), prueba cruzada virtual (PCV) y, retrospectivamente, la prueba cruzada (PC) **(tabla 1)**[1,3,7].

La compatibilidad del grupo sanguíneo ABO en el trasplante cardiaco

La compatibilidad de grupo sanguíneo ABO es imprescindible para el trasplante[6] y sigue las mismas normas de compatibilidad utilizadas en las transfusiones de sangre **(tabla 2)**.

Aunque la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO sigue siendo un requisito esencial en la mayoría de los TC[14], el TC ABO incompatible en niños menores de 2 años se ha convertido en algo frecuente, debido a que es clínicamente seguro, con tasas de supervivencia e incidencia de rechazo, CAV y malignidades similares a las de los receptores ABO compatibles[15]. Esto es posible porque, antes de los 2 primeros años de vida, no existen isohemaglutininas en grandes concentraciones en los niños, que son los anticuerpos capaces de reconocer los antígenos de un grupo sanguíneo ABO no compatible y provocar una reacción de rechazo. El TC ABO

incompatible ha aumentado las posibilidades de donantes para los pacientes del grupo sanguíneo O, quienes normalmente tienen que competir con los demás grupos sanguíneos cuando el donante es del mismo grupo sanguíneo[14,16].

Aunque existen reportes que no muestran diferencias en la incidencia de muertes o retrasplantes entre pacientes adultos con TC ABO incompatible en comparación con pacientes ABO compatibles, el TC ABO incompatible en adultos sigue siendo raro, severamente restringido a decisiones individuales y no exento de riesgo[14].

El sistema mayor de histocompatibilidad (MHC o HLA)

Es una familia de genes que codifican moléculas de membrana involucradas en la presentación antigénica de la respuesta inmunitaria. Está conformado por los genes de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), que codifican moléculas presentes en la superficie celular de casi todas las células nucleadas y las plaquetas; además de los de clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), cuyas moléculas están presentes solo en aquellas células que actúan como presentadoras de antígeno, tales como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B. Cada ser humano presenta un par de cada uno de los genes de cada clase, para un total de 12. Un haplotipo, conformado por un gen de cada uno de los mencionados, es heredado de cada progenitor[12].

Anticuerpos anti-HLA en el trasplante cardiaco

La aparición de anticuerpos contra las moléculas HLA (anticuerpos anti-HLA) en un CTC se encuentra vinculada a eventos como: transfusiones sanguíneas y de plaquetas, gestaciones, abortos y trasplantes previos, así como a infecciones, vacunas, alimentación, ser del sexo femenino, entre otros[17]. En los CTC se suman 2eventos sensibilizantes adicionales: los dispositivos de asistencia ventricular (VAD), que son altamente inmunogénicos y estimulan la producción de anticuerpos anti-HLA, principalmente de clase I, y la implantación previa de tejido humano (homoinjerto) en el corazón de pacientes con enfermedades cardiacas congénitas[11,13,17-19].

Los receptores de un TC pueden tener anticuerpos anti-HLA preformados (presentes antes del

Foto: Wikipedia

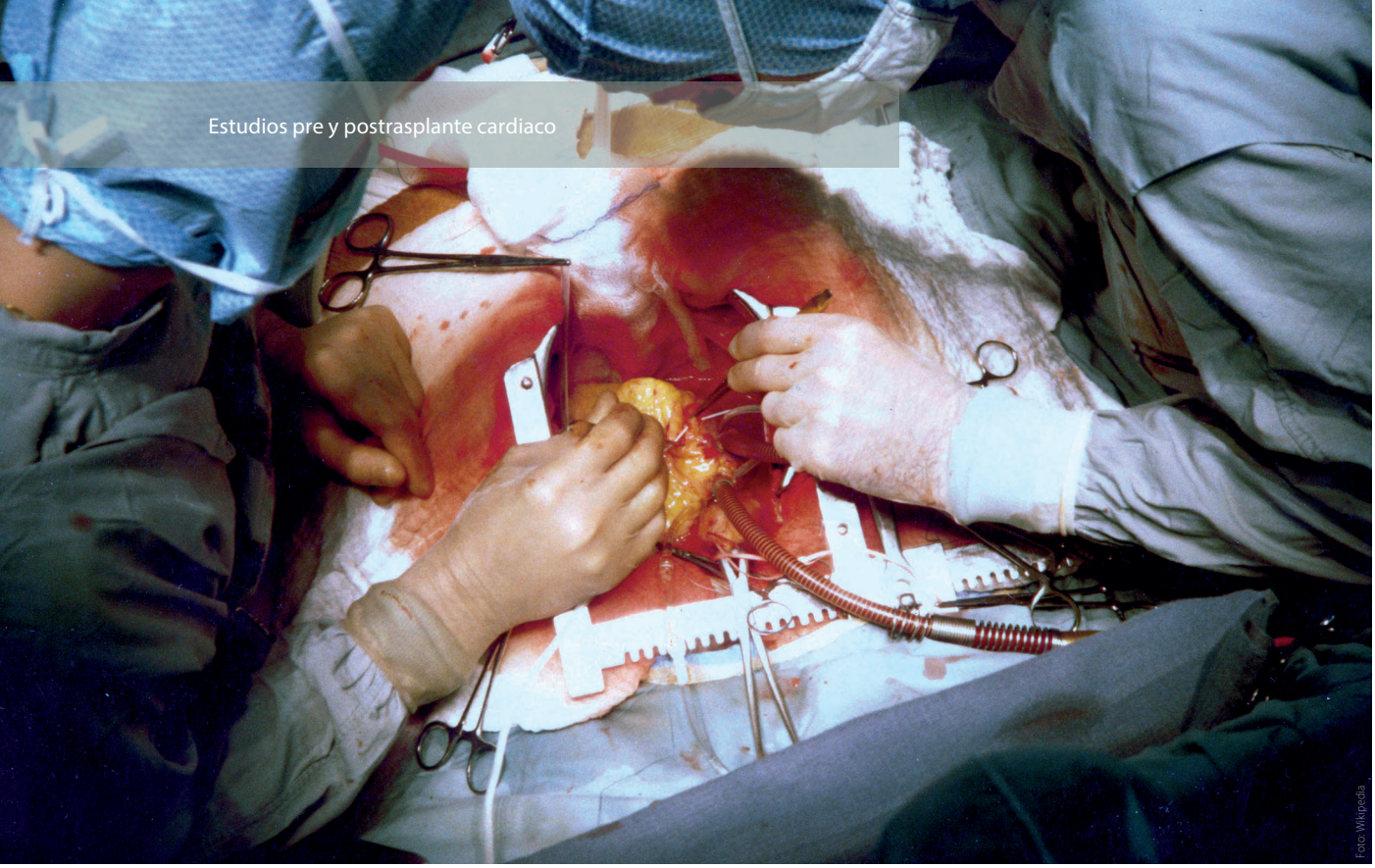


Foto: Wikipedia.

trasplante). Estos pueden reconocer o ser específicos de las moléculas HLA de clase I o clase II del donante (DSA clase I o clase II) o dirigidos contra otros antígenos no HLA presentes en el donante (no-DSA)[11].

Relevancia de los anticuerpos anti-HLA en el trasplante cardiaco

La sensibilización con anticuerpos anti-HLA, definida como la presencia en el CTC de anticuerpos que reconocen las moléculas HLA, constituye un reto para médicos y pacientes[13], ya que los pacientes en espera de TC sensibilizados con estos anticuerpos se han incrementado al 20%[10].

Los anticuerpos pretrasplante anti-HLA de clase I y II están asociados con un tiempo de espera para el trasplante incrementado, supervivencia reducida, mayor riesgo de rechazo y desarrollo de la CAV después del TC[11,13].

Existen 2tipos de sensibilización con estos anticuerpos: la individual (SI), correspondiente al CTC, y la sensibilización o prevalencia de anticuerpos poblacional (SP), que se refiere al comportamiento en toda la población en espera de TC.

Ambas pueden ser: no sensibilizada (ausencia de anticuerpos o concentración de anticuerpos aun no relevante para el trasplante), sensibilizada (cuando el porcentaje de anticuerpos es relevante para el trasplante) e hipersensibilizada (cuando la concentración es muy elevada).

La SI determina el riesgo inmunológico del CTC y su manejo pre y postrasplante[20], mientras que la SP dicta las estrategias de seguimiento y tratamiento pre y postrasplante que permiten aumentar las posibilidades de encontrar y mantener el corazón trasplantado en una población.

La SI con anticuerpos anti-HLA es uno de los factores decisivos para la asignación de los injertos cardiacos[11].

Estudios que permiten la detección y caracterización de los anticuerpos anti-HLA en el trasplante cardiaco

Los estudios que permiten la detección y caracterización de los anticuerpos anti-HLA en la fase pretrasplante incluyen: el porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel (PRA), los anticuerpos anti-HLA frente a panel calculado (cPRA), la prueba cruzada virtual (PCV) y la prueba cruzada (PC).

El PRA permite determinar si un paciente presenta anticuerpos anti-HLA circulantes, su clase, especificidad y porcentaje. Se basa en la exposición

del suero de un CTC a un panel de moléculas HLA que representa a posibles donantes. Esto genera un porcentaje que estima la probabilidad de obtener una prueba cruzada positiva y de encontrar un donante compatible[6,19].

El cPRA se calcula a partir de la especificidad (es decir, qué molécula HLA reconoce) de los anticuerpos anti-HLA del CTC y la frecuencia de los genes HLA en la población donante. Ofrece una visión más fidedigna de las posibilidades reales de encontrar un donante, pues a diferencia del PRA, no se basa en las reacciones positivas a un panel de moléculas HLA, que bien puede no representar la frecuencia de los genes HLA de la población en estudio[13]. Por esta razón, ha sustituido al PRA en la mayoría de los laboratorios[11].

Un CTC con un cPRA del 80% será incompatible con el 80% de los posibles donantes[10].

En el TC, se considera que un CTC está sensibilizado con anticuerpos anti-HLA cuando tiene un cPRA >10%[10,13]. Cuando el cPRA >50%, se empieza a valorar la desensibilización pretrasplante, proceso mediante el cual se eliminan los anticuerpos circulantes. Aunque debería considerarse a partir de un cPRA del 20%, ya que este valor se asocia con un aumento de la mortalidad y pobre supervivencia postrasplante[10].

La PCV ha adquirido relevancia sobre la PC en el TC. La PCV es una evaluación digital, se realiza en una computadora y se basa en el conocimiento de la especificidad de los anticuerpos anti-HLA del CTC y la tipificación de genes HLA del donante. En otras palabras, si el CTC tiene DSA, la prueba se considera positiva. Este estudio permite disminuir el tiempo de isquemia fría, o sea, el tiempo que el corazón pasa fuera del cuerpo, y ampliar el área geográfica de los CTC que pueden recibir la donación[13,18].

Una PCV negativa normalmente es luz verde para un trasplante; aunque si es positiva no constituye una contraindicación absoluta, sino que se utiliza como una herramienta para evaluar el riesgo en situaciones urgentes[13].

La PCV también constituye un reto, porque cada centro debe definir qué moléculas HLA del donante se considerarán inaceptables (prohibidos) para el CTC[6,18]. Es decir, se debe determinar qué anticuerpos anti-HLA del receptor son clínicamente relevantes para la aceptación de un donante. Para ello, los anticuerpos anti-HLA deben caracterizarse en cuanto a especificidad, clase y fuerza (MFI)[6].

Un candidato a trasplante cardiaco con un cPRA del 80% será incompatible con el 80% de los posibles donantes. En el TC, se considera que un CTC está sensibilizado con anticuerpos anti-HLA cuando tiene un cPRA >10%. Cuando el cPRA >50%, se empieza a valorar la desensibilización pretrasplante, proceso mediante el cual se eliminan los anticuerpos circulantes. Aunque debería considerarse a partir de un cPRA del 20%, ya que este valor se asocia con un aumento de la mortalidad y pobre supervivencia postrasplante.

La especificidad se basa en cuáles moléculas de HLA son reconocidas o unidas por los anticuerpos, también denominada especificidad antigénica o alélica, que es la utilizada en la práctica clínica[6].

La "carga de epítopes" de un donante se correlaciona mejor con el riesgo de desarrollar anticuerpos DSA postrasplante (llamados de novo o snDSA) en el receptor, que simplemente contar el número de discrepancias en las moléculas HLA entre donante y receptor[21].

Por esta razón, se ha dado mayor importancia a la especificidad de los anticuerpos anti-HLA por epítopes en lugar de la especificidad alélica, pues los anticuerpos solo se unen a grupos de 12 a 25 aminoácidos (epítope) en un antígeno[22].

Los epítopes pueden ser lineales (triplets), cuando están formados por aminoácidos continuos en la secuencia primaria, o conformacionales (eplets), que se generan tras el plegamiento de la proteína, siendo estos los más frecuentes[22].

Cada antígeno HLA tiene varios epítopes y, a su vez, pueden repetirse en varias moléculas HLA, de la misma clase o incluso de diferentes locus[22]. Esto significa que un anticuerpo generado contra un

La "carga de epítopes" de un donante se correlaciona mejor con el riesgo de desarrollar anticuerpos DSA postrasplante en el receptor, que simplemente contar el número de discrepancias en las moléculas HLA entre donante y receptor. Por esta razón, se ha dado mayor importancia a la especificidad de los anticuerpos anti-HLA por epítopes en lugar de la especificidad alélica, pues los anticuerpos solo se unen a grupos de 12 a 25 aminoácidos (epítope) en un antígeno. Los epítopes pueden ser lineales (triplets), cuando están formados por aminoácidos continuos en la secuencia primaria, o conformacionales (eplets), que se generan tras el plegamiento de la proteína, siendo estos los más frecuentes.

eplet en el locus HLA-A puede reconocer el mismo eplet si está presente en un locus HLA-B.

Para determinar la presencia de estos epítopes en las diferentes moléculas HLA y su correspondencia con la especificidad de los anticuerpos, se utilizan programas bioinformáticos[22]. Esta herramienta es de utilidad sobre todo para la búsqueda de donantes para pacientes hipersensibilizados, en donde pueden observarse anticuerpos anti-HLA con reconocimiento cruzado de varias moléculas HLA debido a que se unen a un eplet compartido o ampliamente diseminado[22].

La clase del anticuerpo anti-HLA también es un factor relevante. Un PRA ≥25% de clase I aumenta la mortalidad, mientras que un PRA ≥25% de clase II incrementa el riesgo de rechazo. La combinación de ambos factores aumenta el riesgo de resultados adversos postrasplante cardiaco[20].

La cantidad de anticuerpo unido a una molécula HLA en ensayos de fase sólida, como la citometría de flujo con perlas y la técnica SAB de Luminex, diseñados para la detección de estos anticuerpos, se expresa como la intensidad media de fluorescencia (MFI) [10].

Los valores de MFI de los anticuerpos HLA no son equivalentes a los títulos (la verdadera medida cuantitativa), pero proporcionan una evaluación semicuantitativa de su fuerza[10,13].

El nivel de corte de MFI que establece la relevancia del DSA no está estandarizado a nivel mundial. Cada laboratorio establece sus propios valores en colaboración con el personal clínico y cambia según el tipo de trasplante. Aunque los anticuerpos anti-HLA con MFI ≥1000 suelen considerarse positivos, con MFI ≥5000 como clínicamente relevantes y con MFI ≥8000 con alta probabilidad de ser citotóxicos[10].

Históricamente, la determinación de las moléculas HLA inaceptables en un donante se basaba en la fuerza (MFI) de los anticuerpos DSA del CTC. Más recientemente, se considera si estos anticuerpos son citotóxicos, es decir, si son capaces de activar la cascada del complemento[18], lo cual se asocia con peor función y menor supervivencia del injerto[6].

Por ello, también se realizan pruebas adicionales, como la detección de unión a complemento (C1q, C4d, C3d) para determinar si el anticuerpo anti-HLA es citotóxico, así como ensayos de subtipificación de IgG, ya que existen subclases de IgG que son mejores activadores de la cascada del complemento que otras. Estos estudios permiten evaluar la importancia clínica del DSA detectado[10].

Salvo en ausencia absoluta de anticuerpos en el CTC, se recomienda realizar una PC antes o inmediatamente después del trasplante para confirmar la compatibilidad del donante[13]. La PC también es clave para guiar las estrategias terapéuticas peri y postoperatorias[10].

La PC pretrasplante en el TC se utiliza poco en la práctica, ya que limita la accesibilidad a la donación para los CTC de regiones cercanas al donante. Esto se debe a que, por razones logísticas, la muestra del donante solo puede trasladarse a ciertos lugares donde también se encuentra el suero de los CTC[18]. El tiempo de isquemia fría en los corazones es muy breve y la PCV ha demostrado ser muy confiable[23], por lo que la PC suele realizarse postrasplante[7].

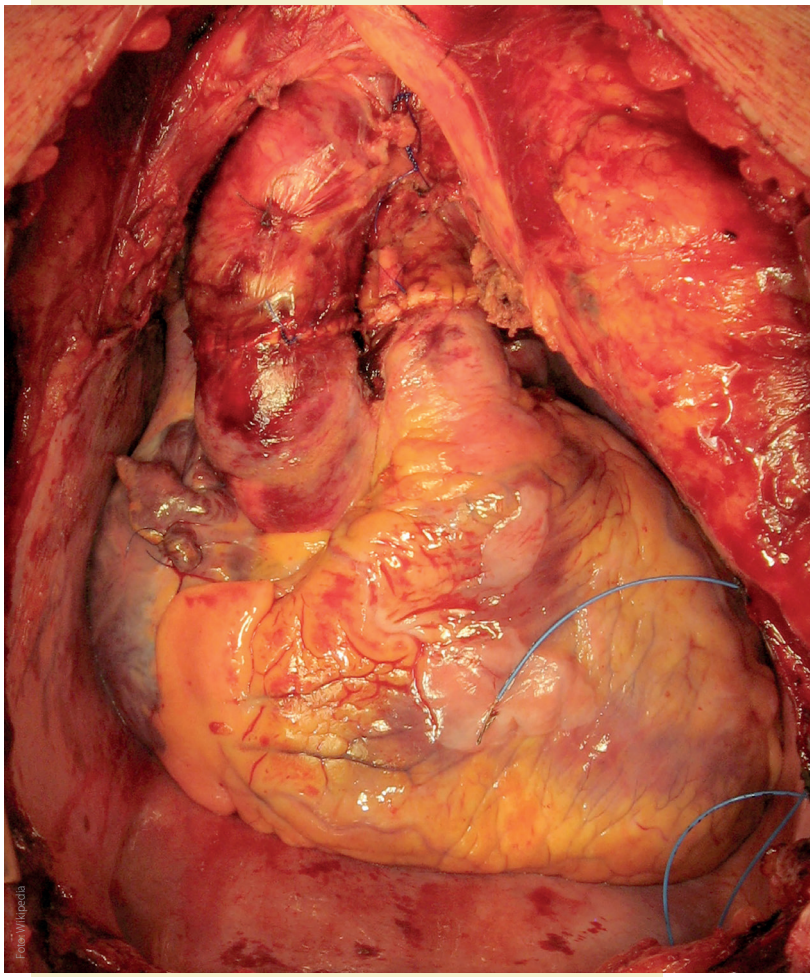
La PC pretrasplante en el TC tiene indicaciones muy específicas: cuando el paciente presenta un cPRA ≥10% y cuando ha ocurrido un evento de

sensibilización reciente entre la llegada de la donación y la última determinación del cPRA en el CTC, ya que en este caso existe la posibilidad de una PCV falsamente negativa[10].

Un trasplante con PC positiva es un factor de riesgo para el fallo primario del injerto cardiaco (PGF), definido como la disfunción que ocurre en las primeras 24 horas postrasplante, con una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) ≤40%, con o sin dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (MCS), y que excluye a los receptores con rechazo hiperagudo, sepsis, sangrado y presiones sistólicas arteriales pulmonares elevadas[3].

El PGF tiene un impacto negativo en la supervivencia: los pacientes que lo desarrollan presentan una mayor mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al año del trasplante[3,7], además de ser la principal causa de mortalidad a corto plazo[3].

Otra investigación reciente demostró que, aunque la PC positiva pretrasplante fue un factor de riesgo para el rechazo temprano, no se identificó como un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto a mediano plazo. Este estudio sugirió evaluar el riesgo-beneficio de realizar un trasplante con PC positiva y el tiempo en lista de espera del paciente[24].



Un trasplante con PC positiva es un factor de riesgo para el fallo primario del injerto cardiaco, definido como la disfunción que ocurre en las primeras 24 h postrasplante, con una fracción de eyección ventricular izquierda ≤40%, y que excluye a los receptores con rechazo hiperagudo, sepsis, sangrado y presiones sistólicas arteriales pulmonares elevadas. El PGF tiene un impacto negativo en la supervivencia: los pacientes que lo desarrollan presentan una mayor mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al año del trasplante, además de ser la principal causa de mortalidad a corto plazo.

Anticuerpos no-HLA en el trasplante cardiaco

Los anticuerpos dirigidos contra moléculas ajenas al sistema mayor de histocompatibilidad (anticuerpos no HLA) también pueden provocar rechazo, por lo que su detección es fundamental. Para ello, se emplean pruebas como el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA), perlas de antígenos únicos (SAB), microarreglos de proteínas y Western blot en 2 dimensiones[25].

Estos anticuerpos están dirigidos contra otros antígenos presentes en el donante, entre ellos: la cadena A relacionada con el sistema mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA), el receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R), el receptor tipo A de endotelina 1 (ETAR), los antígenos de células endoteliales (ACE), el colágeno, la vimentina, la miosina cardiaca, los antígenos del sistema menor de histocompatibilidad (mHC) y los antígenos plaquetarios, entre otros[3,18,25,26]. Además,

Foto: JC Gallidar/Unsplash

existen los anticuerpos polirreactivos, que surgen espontáneamente y también pueden contribuir al daño[25].

Los antígenos MICA se expresan en células endoteliales, monocitos, queratinocitos, células dendríticas, fibroblastos y células epiteliales. Pueden ser un marcador de estrés dada la mayor expresión con inflamación, daño en el ADN y lesión por isquemia-reperfusión. También se ha descubierto una isoforma soluble de MICA (sMICA), que se deriva de la liberación de MICA unida a membrana al suero[25].

Se estima que alrededor del 30% de los CTC presentan anticuerpos anti-MICA. Se ha demostrado una relación entre la presencia de estos anticuerpos y el RMA en el TC, especialmente cuando son anti-MICA específicos del donante[25,27].

La detección de anticuerpos anti-MICA de *síntesis de novo* en pacientes trasplantados precedió al desarrollo de rechazo agudo. Además, niveles más altos de expresión de MICA en las biopsias endomiocárdicas se correlacionaban directamente con la gravedad de las puntuaciones histológicas del rechazo[28].

A pesar de la evidencia disponible, el papel de los anticuerpos anti-MICA como factor de riesgo independiente para el desarrollo de vasculopatía del injerto cardiaco (CAV), en asociación con los anticuerpos anti-HLA, sigue siendo controversial. Algunos estudios respaldan su implicación, mientras que otros no. Esta ambivalencia en los resultados podría deberse a la utilización de diferentes métodos para su detección[25].

Los anticuerpos anti-AT1R y anti-ETAR son autoanticuerpos agonistas funcionales capaces de activar sus receptores objetivo al igual que sus ligandos, con la diferencia que su efecto es más sostenido, lo que lleva a una activación prolongada[29].

La prevalencia de estos anticuerpos está bien documentada en pacientes en lista de espera para TC, donde oscila entre el 15% y el 40%, mientras que en sujetos sanos se encuentra entre el 10% y el 15%[29].

El AT1R se expresa en la superficie de células endoteliales, monocitos y linfocitos T y B. Su función es mediar los efectos de la angiotensina II: vasoconstricción, inflamación, proliferación y fibrosis. Los

anticuerpos anti-AT1R son predominantemente del tipo IgG1 e IgG3, y su mecanismo de daño puede ser tanto citotóxico como no citotóxico[25].

Los ETAR se encuentran en las células del músculo liso vascular, donde promueven su contracción y proliferación[29].

Se ha establecido una asociación entre la presencia de VAD y la aparición de anticuerpos anti-AT1R, lo que hace que este anticuerpo sea relevante para la población en espera de TC[30]. Algunos estudios también han demostrado una relación directa entre los anti-AT1R pretrasplante y el rechazo, así como con la supervivencia[30], sobre todo, cuando su presencia concomita con la de anticuerpos anti-HLA, en donde se observa un aumento del rechazo celular de alto grado y del rechazo humoral, con disfunción del trasplante[25].

Los anti-AT1R y anti-ETAR están elevados en pacientes con VAD antes del TC y pueden incrementarse tras el trasplante[25]. La combinación de estos anticuerpos se asocia con microvasculopatía de aparición temprana en biopsias cardiacas, así como con RCA y RMA en el TC[8,25].

La miosina forma parte de las proteínas del citoesqueleto celular, y los anticuerpos antimiosina se asocian con el RMA y la CAV[25,26]. Aunque de forma débil, también se ha vinculado la presencia de estos anticuerpos con mayor riesgo de muerte, retrasplante, stents coronario e infarto de miocardio postrasplante[30].

La vimentina, otra proteína del citoesqueleto, es secretada por macrófagos, células endoteliales, células del músculo liso vascular, plaquetas activadas, células T apoptóticas y neutrófilos. Se expresa en grandes cantidades en las capas íntima e intermedia de las arterias coronarias, pero no en los miocitos. Su expresión está regulada por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la interleucina-10 (IL-10). El daño por isquemia-reperfusión puede aumentar su expresión, lo que origina la producción de anticuerpos antivimentina[25].

Los anticuerpos antivimentina se elevan durante el RMA y pueden precederlo[26]. Tienen relación independiente con el CAV, así como con el estado protrombótico observado en él, debido a su interacción con plaquetas y neutrófilos[8,25]. Su persistencia por más de 12 meses postrasplante se ha asociado con mayor riesgo de muerte y retrasplante[25].

Los anticuerpos antivimentina se elevan durante el RMA y pueden precederlo. Tienen relación con el CAV y el estado protrombótico, debido a su interacción con plaquetas y neutrófilos. Su persistencia por más de 12 meses postrasplante se ha asociado con mayor riesgo de muerte y retrasplante. Los anticuerpos anti-ACE (AECA) contribuyen a la disfunción endotelial al inducir apoptosis, hipercoagulabilidad, permeabilidad, producción de citocinas proinflamatorias y activación del complemento. La detección de AECA preformados o de novo se ha correlacionado con un mayor riesgo de disfunción del injerto, rechazo agudo y crónico, así como con el fracaso del trasplante.

Los anticuerpos anti-ACE (AECA, por sus siglas en inglés) contribuyen a la disfunción de las células endoteliales al inducir apoptosis, hipercoagulabilidad, permeabilidad, producción de citocinas proinflamatorias y activación del complemento[28]. La detección de AECA preformados o de síntesis de novo se ha correlacionado con un mayor riesgo de disfunción del injerto, rechazo agudo y crónico, así como con el fracaso del trasplante[28]. Además, los AECA generados durante la infección por citomegalovirus se han asociado con RMA[26].

Los anticuerpos polireactivos o naturales (AP) aparecen de manera espontánea en los individuos. Son del tipo IgM, IgG1 e IgG3, y pueden reconocer autoantígenos expuestos en células endoteliales debido a la isquemia-reperfusión que ocurre en el injerto durante el trasplante. Tienen la capacidad de activar el complemento, lo que puede agravar el daño inicial provocado por la isquemia-reperfusión[25,28].

Se ha observado un aumento pretrasplante de los AP IgG1 e IgG3 en el 10% de los pacientes con

Foto: JCGellidon/Unsplash

VAD y, tras el TC, su presencia se ha asociado con PGF, aunque no con el rechazo[25,28].

Otros estudios han establecido una relación entre la CAV y los AP, ya que se han detectado células plasmáticas activadas secretoras de estos anticuerpos específicos de antígenos de células apoptóticas en biopsias de tejido alrededor de las arterias coronarias de injertos con CAV[25].

Dentro de los mHC se encuentran las moléculas codificadas por los genes sexuales X y Y. Los antígenos Y y H comparten solo un 90% de similitud, las moléculas Y pueden ser reconocidas como extrañas y atacadas por el sistema inmune de una mujer cuando el donante es un hombre[31].

Entre donante y receptor pueden existir diferencias antigénicas en otras moléculas del mHC debido a la pérdida de función de un gen, su ausencia, variaciones puntuales o diferencias en el número de copias. Esto significa que una de las moléculas del mHC puede estar presente en uno, pero no en el otro. La presencia de la molécula genera tolerancia inmunológica, mientras que el sistema inmune que no ha desarrollado esta tolerancia, porque el individuo no presenta el antígeno, puede activar una respuesta inmunológica cuando este es trasplantado[31].

Relevancia de los anticuerpos no-HLA en el trasplante cardiaco

A pesar de que existe evidencia de que altas concentraciones de estos anticuerpos, previas al trasplante, han causado episodios de rechazo agudo y crónico (CAV), la detección de los anticuerpos no-HLA pre y postrasplante no se realiza de forma rutinaria en los laboratorios. Solo se lleva a cabo después del trasplante cuando existe evidencia de RMA en ausencia de anticuerpos anti-HLA[6,8,25,26].

Este pensamiento debe modificarse, ya que el 40% de los pacientes con TC y RMA probado por biopsia no tienen anticuerpos anti-DSA en el suero[8]. Por lo tanto, deberían establecerse estudios rutinarios para su detección pretrasplante y postrasplante, especialmente en pacientes hipersensibilizados. Además, estos anticuerpos deben considerarse en la selección de donantes para estos pacientes, dado que los anticuerpos no-HLA pueden potenciar el daño iniciado por los anticuerpos anti-HLA[8,30].

Tabla 3. Estudios de seguimiento postrasplante realizados en el trasplante cardiaco

Invasivos	No invasivos	
	Marcadores en sangre periférica	De otros tipos
Biopsias de endomiocardio	Porcentaje de anticuerpos anti-HLA frente a panel (PRA)	Pruebas imagenológicas
	Prueba cruzada (PC)	Electrocardiogramas
	Análisis de fluorescencia de captura de inmunocomplejos (Graft ICFA)	
	Detección de IL-5, CD30 soluble, CD5L soluble en suero del receptor	
	Ensayos de función de linfocitos T	
	Perfiles de expresión génica (PEG) en leucocitos y células del miocardio del receptor	
	Detección de ADN libre circulante del donante (ADN-lcd) en el receptor	
	Detección de micro ARN (miARN) en suero y tejido miocárdico	

Estudios de histocompatibilidad realizados en otros trasplantes, pero no en el trasplante cardiaco

En el TC, usualmente no se considera la compatibilidad de genes HLA entre donante y CTC como criterio para la asignación del órgano. Esto se debe a que el corazón solo puede estar fuera del cuerpo durante un máximo de 4 horas (tiempo de isquemia fría) y los estudios de genotipificación HLA tardan mucho más. Además, aunado a la baja disponibilidad de donantes, la complejidad logística de la distribución y a que las patologías cardiacas que llevan al trasplante tienen poca supervivencia, ocasiona que el CTC no pueda esperar indefinidamente a un donante con un alto grado de compatibilidad[11,18].

Relevancia la compatibilidad de genes HLA donante-CTC en el trasplante cardiaco

Aunque la compatibilidad de genes HLA no es un criterio de asignación del órgano, se ha demostrado que influye en su supervivencia, siendo mayor en aquellos trasplantes con cierto grado de compatibilidad[32].

Dos incompatibilidades entre donante y CTC en los loci HLA-A, B o DR se asocian con una supervivencia del injerto a 3 años del 76%, en comparación con el 83% en trasplantes con cero o una incompatibilidad. Se ha identificado que la compatibilidad en el locus HLA-DR es de importancia, ya que se traduce en menor rechazo y mayor supervivencia[11].

La incompatibilidad donante-CTC en el gen HLA-DR en el TC se relaciona con una mayor severidad y precocidad del primer episodio de rechazo[11] y en los genes HLA-DR y HLA-DQ es un factor de riesgo importante para la aparición de snDSA, además de aumentar la pérdida tardía del injerto[32].

La asociación entre la incompatibilidad de los genes HLA de clase I (HLA-A, HLA-B) y la supervivencia a largo plazo del injerto cardiaco sigue siendo controversial, ya que algunos estudios la respaldan, mientras que otros no[32].

Se sugiere que la compatibilidad de genes HLA donante-CTC debería implementarse, si no en todos los pacientes, sí en aquellos altamente sensibilizados con anticuerpos anti-HLA, en quienes la compatibilización del locus HLA-DR debería realizarse de forma rutinaria[11].

Estudios postrasplantes realizados en el trasplante cardiaco

Estos estudios no buscan garantizar la compatibilidad donante-CTC, a diferencia de los estudios de histocompatibilidad, sino monitorear los cambios en la respuesta inmunológica del paciente trasplantado que puedan comprometer el injerto cardiaco **(tabla 3)**.

Para el diagnóstico del rechazo, las biopsias de endomiocardio son la "prueba de oro". Sin embargo, estos procedimientos son estresantes, conllevan riesgos para el injerto y pueden alcanzar hasta un 20% de falsos positivos[3,26,33].

Foto: Wikipedia

Se han propuesto otros métodos de detección, como los biomarcadores no invasivos, que han demostrado su utilidad en la práctica médica. Estos incluyen pruebas de imagen, electrocardiogramas y marcadores en sangre periférica[26,33].

Dentro de estos últimos se encuentran los DSA y los snDSA. Los snDSA se asocian con RMA, CAV y menor supervivencia del injerto[11,18,26]. Por ello, el PRA y la PC también se realizan postrasplante.

Se recomienda realizar la detección de anticuerpos anti-HLA en los meses 1, 3, 6 y 12 después del TC y posteriormente. En pacientes con bajo riesgo de RA, solo de manera anual[26].

En ocasiones, no hay correlación entre el episodio de rechazo y la presencia o niveles de anticuerpos DSA en suero (s-DSA). Por ello, además de los s-DSA, es importante la detección de DSA in situ o DSA dentro de los tejidos (g-DSA)[18].

Varios informes sugieren que los g-DSA que se producen localmente en el corazón y los pulmones injertados potencialmente median el rechazo, incluso en ausencia s-DSA[18].

El primer método para detectar g-DSA fue la elución ácida, que disociaba los inmunocomplejos molécula HLA/DSA para su posterior caracterización de los DSA mediante el método SAB (*single antigen bead*) de Luminex[34]. En 2017, se introdujo la técnica de análisis de fluorescencia de captura de inmunocomplejos (Graft ICFA) en trasplantología, y es la recomendada a utilizar en la actualidad[12].

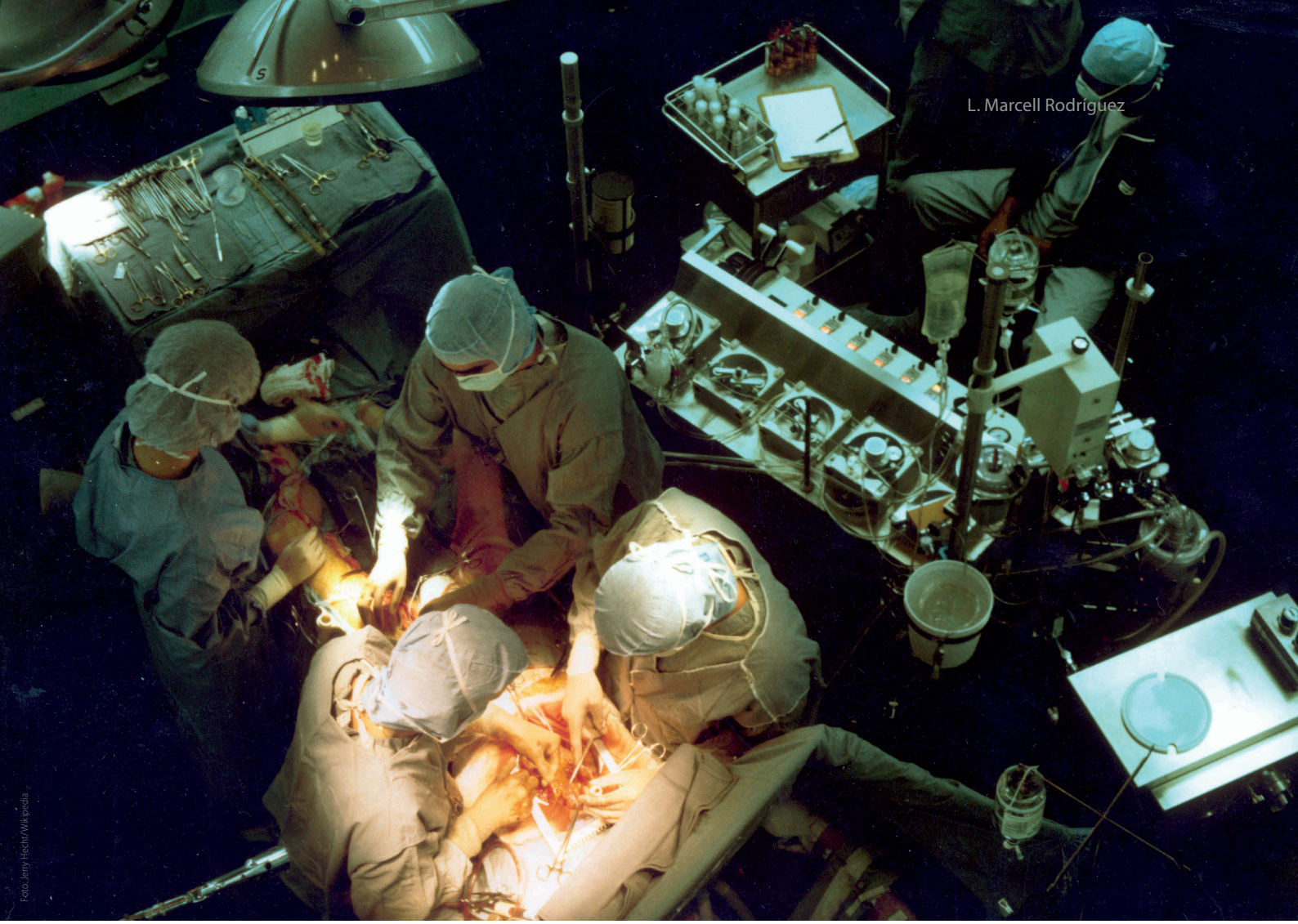
La técnica de Graft ICFA, que también utiliza la plataforma analizadora Luminex para su lectura, no necesita un paso previo de disociación. Permite detectar inmunocomplejos (molécula HLA-DSA) presente en los linfocitos o tejidos de los pacientes y caracterizarlos según la clase. Es altamente específica, con la desventaja de que, aunque permite conocer hacía qué loci de clase II están dirigidos los DSA, no ocurre así con los clase I[34].

Un estudio reportó la presencia de g-DSA de clase I en pacientes con TC durante la primera fase y se conoce que durante esta solo se expresan moléculas HLA clase I, lo que hace que la presencia de s-DSA clase I constituya un factor de riesgo. No obstante, las células presentadoras de antígenos (CPA) están presentes en el tejido cardiaco y, con el tiempo, también comenzará la expresión de moléculas HLA clase II, debido a la acumulación de daños en el injerto[12]. Tal es así, que transcurrido 2 meses del TC la síntesis de snDSA clase II es predominante[34].

Específicamente, los snDSA clase I se asocian con RMA de aparición temprana, mientras que los snDSA clase II están relacionados con RMA tardío, RCA y mayor riesgo de CAV y rechazo crónico[10,26].

Los antígenos presentes en los linfocitos no son iguales a los presentes en los tejidos, por lo que se ha sugerido, que en lugar de realizar una PC con linfocitos se realice una PC con tejidos (técnica de Graft ICFA) pretrasplante como método de predicción del RMA. Sin embargo, no se puede concretar en la práctica debido a lo extenso e invasivo del procedimiento[12].

La incompatibilidad de otros antígenos no-HLA en el donante puede inducir la aparición de anticuerpos no-HLA postrasplante (sn-no-HLA) en el



receptor, lo que puede afectar negativamente los resultados del trasplante de órganos sólidos[18]. La técnica Graft ICFA también puede ser expandida para detectar los anticuerpos no-HLA[12].

El monitoreo de estos anticuerpos no solo ayuda en la vigilancia del RA, sino que también permite conocer si el paciente se encuentra correctamente inmunosuprimido[26].

Existen otros marcadores en sangre periférica que pueden usarse y permiten predecir distintas complicaciones: La IL-5 (puede predecir RMA), el CD30 soluble (predicción de infección), CD5L soluble (predicción del RCA)[26].

Los ensayos de función de linfocitos T y la medicina genómica, como la detección de microARN (miARN), los perfiles de expresión génica (PEG) y el ADN libre circulante del donante (ADN-lcd), son nuevos estudios no invasivos en sangre periférica que se han implementado[3,26].

En los ensayos de función de linfocitos T se mide la cantidad de ATP liberado por estas células en el receptor de TC, en donde altos niveles se relaciona con RA (principalmente RMA) y los bajos con infección[26].

Ciertos miARN (Ej: miR-10a, miR-31, miR-92a y miR-155) mostraron una expresión tisular diferencial entre corazones normales y rechazados. Estaban aumentados en el tejido miocárdico y en el suero de los pacientes con RCA, RMA y permitieron discriminar entre los pacientes que tenían RA de los que no[26,33].

Un panel separado de 7 miARN (miR-142-3p, miR-101-3p, miR-424-5p, miR-27a-3p, miR-27a-3p, miR-144-3p, miR-339-3p y miR-326) se ha identificado que aumentan durante el RCA[33].

En los PEG se detecta si determinados genes vinculados a las reacciones de rechazo se encuentran activados y expresándose, para ello existe el estuche

comercial AlloMap® assay, que mide los PEG en leucocitos circulantes y tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 99% con respecto al RCA. Puede distinguir entre el RCA de bajo grado y ausencia de RA, además de detectar señales moleculares que pronostican un RA tardío[26,33].

Otro estudio desarrolló un panel de 5 para la prueba de PEG para identificar el RA en receptores de TC, con una sensibilidad del 87%, especificidad del 90%, valor predictivo positivo del 94% y VPN del 80%. Este panel también se asoció con la aparición de CAV 4 años después del trasplante[33].

También se han sugerido PEG en células del endomiocardio como predictores del RCA, con la desventaja que se necesita ADN de células del endomiocardio obtenidas por biopsia[33].

El ADN-lcd se detecta cuando hay lesión del injerto cardiaco. Su aumento se puede detectar antes de la aparición de síntomas y se asocia significativamente tanto con RCA como con RMA y, al igual que los PEG, tiene un elevado VPN para RA[26,33]. El estuche comercial AlloSure® assay permite su medición[33].

La combinación de AlloMap® y AlloSure® se utiliza en la práctica clínica al ser estudios complementarios que definen el riesgo de rechazo agudo relacionado con la actividad inmune del receptor y la lesión del injerto cardiaco. La aparición de estos estudios ha impulsado la reclasificación molecular de la biología intrainjerto (lesión de miocitos, RCA, RMA) y estimulado la investigación sobre otras tecnologías para la detección no invasiva de lesiones de injertos cardiacos[35].

CONCLUSIONES

Los estudios de histocompatibilidad cardiaca pretrasplante, que influyen en la asignación del injerto cardiaco, se basan en la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y en la detección y caracterización de anticuerpos anti-HLA en el CTC. Generalmente, la compatibilidad de los genes HLA no se considera dentro de los estudios pretrasplante, y la prueba cruzada se realiza de forma retrospectiva.

La incorporación, de manera selectiva, de la compatibilidad de los genes HLA entre el donante y el CTC, especialmente del locus HLA-DR, dentro de los criterios de asignación del órgano, en conjunto a los estudios no invasivos de seguimiento postrasplante —incluyendo ensayos de función de linfocitos T, medicina genómica, caracterización de anticuerpos y monitoreo de la función cardiaca—, permitirá disminuir y detectar de manera temprana el daño al injerto cardiaco. Esto facilitará la toma de decisiones terapéuticas oportunas y, con ello, el aumento de la tasa de supervivencia en el TC. ●

REFERENCIAS

1. Mascaro J. Trasplante cardíaco: estado actual. Rev Med Clin Condes. 2022;33(3):263-74. doi:10.1016/j.rmclc.2022.05.003.
2. Maldonado JC. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. VozAndes. 2018;29(2):51-3. Disponible en: https://revistamedicavozandes.com/media/2018/RMV2018v29n1-2_EDIT.pdf
3. Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(1):11. doi:10.31083/j.rcm2301011.
4. John M, Bailey LL. Neonatal heart transplantation. Ann Cardiothorac Surg. 2018;7(1):118-25. doi:10.21037/acs.2018.01.05.
5. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. Heart. 2019;105(3):252-60. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313103.
6. López-Hoyos M, Ruiz San Millán JC, San Segundo Arribas D, Calabria Rodriguez E. Inmunobiología del Trasplante. Estudios inmunológicos del donante y del receptor del trasplante renal. Nefrología al día [Internet]. 2021 [citado 2023 09-14]. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/146.
7. Gautreaux MD. Chapter 17 - Histocompatibility Testing in the Transplant Setting. En: Orlando G, Remuzzi G, Williams DF, editores. Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration;10.1016/B978-0-12-801734-0.00017-5: Academic Press; 2017. p. 223-34.
8. Lammerts RGM, Altulea D, Hepkema BG, Sanders JS, van den Born J, Berger SP. Antigen and Cell-Based Assays for the Detection of Non-HLA Antibodies. Front Immunol. 2022;13:864671. doi:10.3389/fimmu.2022.864671.
9. Schmidt AH, Sauter J, Baier DM, Daiss J, Keller A, Klussmeier A, et al. Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 2). Int J Immunogenet. 2020;47(2):139-48. doi:10.1111/iji.12479.
10. Byku M, Chang PP. Desensitization for sensitized patients awaiting heart transplant. Curr Opin Organ Transplant. 2019;24(3):233-8. doi:10.1097/mot.0000000000000639.
11. Picascia A, Grimaldi V, Zullo A, Infante T, Maiello C, Crudele V, et al. Current concepts in histocompatibility during heart transplant. Exp Clin Transplant. 2012;10(3):209-18. doi:10.6002/ect.2011.0185.
12. Nakamura T, Shirouzu T, Nakata K, Yoshimura N,

Ushigome H. The Role of Major Histocompatibility Complex in Organ Transplantation- Donor Specific Anti-Major Histocompatibility Complex Antibodies Analysis Goes to the Next Stage. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4544. doi:10.3390/ijms20184544.

13. Colvin MM, Cook JL, Chang PP, Hsu DT, Kiernan MS, Kobashigawa JA, et al. Sensitization in Heart Transplantation: Emerging Knowledge: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(12):e553-e78. doi:10.1161/cir.0000000000000598.
14. Fuchs M, Schibilsky D, Zeh W, Berchtold-Herz M, Beyersdorf F, Siepe M. Does the heart transplant have a future? Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55(Suppl 1):i38-i48. doi:10.1093/ejcts/ezz107.
15. Urschel S, Ballweg JA, Cantor RS, Koehl DA, Reinhardt Z, Zuckerman WA, et al. Clinical outcomes of children receiving ABO-incompatible versus ABO-compatible heart transplantation: a multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2021;5(5):341-9. doi:10.1016/s2352-4642(21)00023-7.
16. Strickland A, Chianella DA, Kavarana M, Savage A. ABO-incompatible orthotopic heart transplant: a case report. J Extra Corpor Technol. 2023;55(2):94-7. doi:10.1051/ject/2023009.
17. Magnussen C, Ruebsamen N, Ojeda FM, Rybczynski M, Kobashigawa J, Reichenspurner H, et al. Sex differences in preformed panel-reactive antibody levels and outcomes in patients undergoing heart transplantation. Clin Transplant. 2019;33(6):e13572. doi:10.1111/ctr.13572.
18. Schlendorf KH, Shah AS. Application and interpretation of histocompatibility data in thoracic (heart and lung) transplantation. Curr Opin Organ Transplant. 2017;22(4):421-5. doi:10.1097/mot.0000000000000424.
19. Marcell Rodríguez L, Morera Barrios LM, Ustariz García CR, Ramírez Hernández M, Nafeh Abi-rezk M, Chang Monteagudo A. Caracterización de los anticuerpos anti-HLA en posibles receptores cubanos de trasplante cardiaco. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 Jun [citado 2023 09-20];36:(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200009&nrm=iso.
20. Ivey-Miranda JB, Kunnirickal S, Bow L, Maulion C, Testani JM, Jacoby D, et al. Differential Impact of Class I and Class II Panel Reactive Antibodies on Post-Heart Transplant Outcomes. J Card Fail. 2021;27(1):40-7. doi:10.1016/j.cardfail.2020.07.012.
21. Bestard O, Thaunat O, Bellini MI, Böhmig GA, Budde K, Claas F, et al. Alloimmune Risk Stratification for Kidney Transplant Rejection. Transpl Int. 2022;35:10138. doi:10.3389/ti.2022.10138.
22. Molina J, Navas A, Agüera ML, Rodríguez Benot A. Avances en inmunología del trasplante renal. NefroPlus [Internet]. 2018 [citado 2023 10-10];10:(2). Disponible en: https://www.revistanefrologia.com/es-avances-inmunologia-del-trasplante-renal-articulo-X1888970018633756.
23. Arrunátegui AM, Ramón DS, Viola LM, Olsen LG, Jaramillo A. Technical and clinical aspects of the histocompatibility crossmatch assay in solid organ transplantation. Biomedica. 2022;42(2):391-413. doi:10.7705/biomedica.6255
24. Lytrivi ID, Koehl D, Esteso P, et al. Contemporary outcomes of pediatric cardiac transplantation with a positive retrospective crossmatch. Pediatr Transplant. 2023;10.1111/petr.14593:e14593. doi:10.1111/petr.14593.
25. Njue F, Chih S. The Importance of Non-HLA Antibodies After Heart Transplant. Current Transplantation Reports. 2019;6(4):300-6. doi:10.1007/s40472-019-00254-1
26. Dandel M, Hetzer R. Non-invasive cardiac allograft rejection surveillance: reliability and clinical value for prevention of heart failure. Heart Fail Rev. 2021;26(2):319-36. doi:10.1007/s10741-020-10023-3.
27. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. Front Immunol. 2017 Feb 28;8:182. doi: 10.3389/fimmu.2017.00182. PMID: 28293239; PMCID: PMC5329007.
28. Jackson AM, Delville M, Lamarthée B, Anglicheau D. Sensitization to endothelial cell antigens: Unraveling the cause or effect paradox. Hum Immunol. 2019;80(8):614-20. doi:10.1016/j.humimm.2019.04.014.
29. Civieri G, Iop L, Tona F. Antibodies against Angiotensin II Type 1 and Endothelin 1 Type A Receptors in Cardiovascular Pathologies. Int J Mol Sci. 2022;23(2). doi:10.3390/ijms23020927.
30. Habal MV. Current Desensitization Strategies in Heart Transplantation. Front Immunol. 2021;12:702186. doi:10.3389/fimmu.2021.702186.
31. Zorn E, See SB. Antibody Responses to Minor Histocompatibility Antigens After Solid Organ Transplantation. Transplantation. 2022;106(4):749-53. doi:10.1097/tp.0000000000003969.
32. Ellison M, Mangiola M, Marrari M, Bentlejewski C, Sadowski J, Zern D, et al. Immunologic risk stratification of pediatric heart transplant patients by combining HLA-EMMA and PIRCHE-II. Front Immunol. 2023;14:1110292. doi:10.3389/fimmu.2023.1110292.
33. Khush K, Zarafshar S. Molecular Diagnostic Testing in Cardiac Transplantation. Curr Cardiol Rep. 2017;19(11):118. doi:10.1007/s11886-017-0915-1.
34. Nakamura T, Ushigome H, Shirouzu T, Yoshimura N. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Organ Transplantation: Transition from Serum DSA to Intra-Graft DSA [Internet]. Human Leukocyte Antigen (HLA). IntechOpen; 2019. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.79846.
35. Kamath M, Shekhtman G, Grogan T, Hickey MJ, Silacheva I, Shah KS, et al. Variability in Donor-Derived Cell-Free DNA Scores to Predict Mortality in Heart Transplant Recipients - A Proof-of-Concept Study. Front Immunol. 2022;13:825108. doi:10.3389/fimmu.2022.825108.