



Revista Colombiana de Cirugía

ISSN: 2011-7582

ISSN: 2619-6107

Asociación Colombiana de Cirugía

Lozano-Suárez, Nicolás; García-López, Andrea;
Gómez-Montero, Andrea; Girón-Luque, Fernando
Relación entre la compatibilidad del HLA y la pérdida del injerto en trasplante renal
de donante cadavérico: Un análisis por propensity score matching en Colombia
Revista Colombiana de Cirugía, vol. 39, núm. 2, 2024, Marzo-Abril, pp. 268-279
Asociación Colombiana de Cirugía

DOI: <https://doi.org/10.30944/20117582.2491>

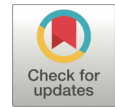
Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=355577480009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH  redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

ARTÍCULO ORIGINAL



Relación entre la compatibilidad del HLA y la pérdida del injerto en trasplante renal de donante cadavérico: Un análisis por *propensity score matching* en Colombia

Relationship between HLA compatibility and graft loss in renal transplant from a deceased donor: An analysis by propensity score matching in Colombia

Nicolás Lozano-Suárez, MD¹ , Andrea García-López, MD¹ , Andrea Gómez-Montero, MD¹ ,
Fernando Girón-Luque, MD¹

1 Colombiana de Trasplantes, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Introducción. En Colombia, solo un 24 % de los pacientes en lista recibieron un trasplante renal, la mayoría de donante cadavérico. Para la asignación de órganos se considera el HLA A-B-DR, pero la evidencia reciente sugiere que el HLA A-B no está asociado con los desenlaces del trasplante. El objetivo de este estudio fue evaluar la relevancia del HLA A-B-DR en la sobrevida del injerto de los receptores de trasplante renal.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes trasplantados renales con donante cadavérico en Colombiana de Trasplantes, desde 2008 a 2023. Se aplicó un *propensity score matching* (PSM) para ajustar las covariables en grupos de comparación por compatibilidad y se evaluó la relación del HLA A-B-DR con la sobrevida del injerto renal por medio de la prueba de *log rank* y la regresión de Cox.

Resultados. Se identificaron 1337 pacientes trasplantados renales, de los cuales fueron mujeres un 38,7 %, con mediana de edad de 47 años y de índice de masa corporal de 23,8 kg/m². Tras ajustar por PSM las covariables para los grupos de comparación, la compatibilidad del HLA A-B no se relacionó significativamente con la pérdida del injerto, con HR de 0,99 (IC_{95%} 0,71-1,37) para HLA A y 0,75 (IC_{95%} 0,55-1,02) para HLA B. Solo la compatibilidad por HLA DR fue significativa para pérdida del injerto con un HR de 0,67 (IC_{95%} 0,46-0,98).

Conclusión. Este estudio sugiere que la compatibilidad del HLA A-B no influye significativamente en la pérdida del injerto, mientras que la compatibilidad del HLA DR sí mejora la sobrevida del injerto en trasplante renal con donante cadavérico.

Palabras clave: trasplante de órganos; trasplante de riñón; rechazo de injerto; antígenos HLA; análisis de supervivencia; puntaje de propensión.

Fecha de recibido: 31/08/2023 - Fecha de aceptación: 03/11/2023 - Publicación en línea: 17/01/2024

Correspondencia: Andrea García-López, Av. Carrera 30 # 47 A – 47, Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: +57 3005024618. Dirección electrónica: aegarcia@colombianadetrasplantes.com

Citar como: Lozano-Suárez N, García-López A, Gómez-Montero A, Girón-Luque F. Relación entre la compatibilidad del HLA y la pérdida del injerto en trasplante renal de donante cadavérico: Un análisis por *propensity score matching* en Colombia. Rev Colomb Cir. 2024;39:268-79. <https://doi.org/10.30944/20117582.2491>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Abstract

Introduction. In Colombia, only 24% of patients on the waiting list received a renal transplant, most of them from cadaveric donors. HLA A-B-DR is considered for organ allocation, but recent evidence suggests that HLA A-B is not associated with transplant outcomes. The objective of this study was to evaluate the relevance of HLA A-B-DR on graft survival in kidney transplant recipients.

Methods. Retrospective cohort study that included kidney transplant recipients with a cadaveric donor in Colombiana de Trasplantes from 2008 to 2023. A propensity score matching (PSM) was applied to adjust the covariates in comparison groups for compatibility, and the relationship of HLA A-B-DR with kidney graft survival was evaluated using the log rank test and Cox regression.

Results. A total of 1337 kidney transplant patients were identified; of those, 38.7% were female, with median age of 47 years, and BMI 23.8 kg/m². After adjusting the covariates with PSM for the comparison groups, HLA A-B matching was not significantly related to graft loss, with HR of 0.99 (95% CI 0.71-1.37) and 0.75 (95% CI 0.55-1.02), respectively. Only HLA DR matching was significant for graft loss with an HR of 0.67 (95% CI 0.46-0.98).

Conclusions. This study suggests that HLA A-B matching does not significantly influence graft loss, whereas HLA DR matching does improve graft survival in renal transplantation with a cadaveric donor.

Keywords: organ transplantation; kidney transplantation; graft rejection; HLA antigens; survival analysis; propensity score.

Introducción

El trasplante renal es la mejor opción en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estados avanzados^{1,2}. Según el informe de la red de donación de trasplantes, para el 2022 en Colombia se encontraban 3328 pacientes en lista de espera para trasplante renal y se realizaron 822 de estos procedimientos, es decir que solo un 24 % de pacientes fueron beneficiados, demostrando una brecha entre la cantidad de órganos disponibles para trasplante y la demanda por un órgano. Por otro lado, más del 70 % de trasplantes renales en Colombia son con donante cadavérico y menos del 30 % con donante vivo³. La asignación de órganos de donantes fallecidos implica que se evalúen los pacientes en la lista de espera y se otorguen puntos basados en factores como la edad, el tiempo en la lista, la compatibilidad de grupo sanguíneo y los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR, B y A⁴.

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) son un grupo de proteínas que se encuentran en las superficies celulares y están codificadas por los genes del complejo de histocompatibilidad (MHC)⁵. Son fundamentales para la vigilancia inmunológica, permitiendo reconocer las células

propias, patógenas o tumorales⁶. Los HLA se dividen en clase I, II y III según sus propiedades químicas y biológicas, pero solo lo de clase I (HLA-A, B y C) y II (HLA-DR, DQ y DP) juegan un rol relevante en la inmunología de los trasplantes⁷. Estos son especialmente significativos en el desarrollo de anticuerpos específicos para los antígenos de HLA, dado que la generación de este tipo de anticuerpos puede llevar a un rápido rechazo del órgano⁶.

Estudios previos demuestran que la compatibilidad o incompatibilidad (*mismatch*) del HLA son factores relevantes para los desenlaces del injerto renal a largo plazo. Dentro de los más distinguidos se encuentran los publicados por el estudio colaborativo en trasplante (CTS, por sus siglas en inglés), en donde se demostró la utilidad e importancia del HLA en el trasplante renal de pacientes adultos^{8,9} o pediátricos^{10,11}, con donante cadavérico¹¹⁻¹³ o con donante vivo^{11,14,15}. Inicialmente, sistemas de salud como el de los Estados Unidos consideraban estos factores en la asignación de órganos, pero descubrieron una dificultad significativa para encontrar compatibilidades perfectas, que se empeoraba en las minorías étnicas¹⁶. Además, la evidencia reciente

de que la compatibilidad en los HLA A y B no está asociada significativamente con la pérdida del injerto^{16,17} llevó a retirar estos factores del modelo de asignación de órganos en el país y dejar únicamente la compatibilidad del HLA DR^{18,19}.

Dada la importancia del trasplante renal por donante cadavérico en Colombia, la brecha entre oferta y demanda de órganos y los cambios en la evidencia sobre compatibilidad del HLA y los desenlaces del trasplante, el objetivo principal de este estudio fue evaluar por medio de un *propensity score matching* la asociación entre la compatibilidad del HLA A, B y DR y la sobrevida del injerto de pacientes trasplantados renales con donante cadavérico, ajustando las covariables edad, sexo, IMC, etiología de la ERC, tipo de diálisis previa, tiempo de isquemia fría, donante cadavérico con criterios extendidos y tipo de inducción.

Métodos

Estudio de una cohorte retrospectiva de pacientes trasplantados renales en Colombiana de Trasplantes, con donante cadavérico, desde julio de 2008 hasta mayo de 2023. El muestreo fue consecutivo a conveniencia. Se excluyeron pacientes menores de edad y los pacientes en quienes no se pudo recuperar la información sobre la compatibilidad del HLA. Se agruparon los pacientes con compatibilidad parcial o total del HLA DR, B y A.

El desenlace principal fue la pérdida del injerto, definida como el regreso a diálisis de forma definitiva posterior al trasplante. Se incluyeron variables de caracterización clínica pretrasplante como comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y antecedente quirúrgico), edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tipo de diálisis previa (hemo-diálisis, peritoneal o pre-diálisis), etiología de la enfermedad renal crónica (congénita, desconocida, diabetes, glomerular, hipertensión arterial, obstructiva y otra). Adicionalmente, se evaluaron las variables relacionadas con el trasplante, como el tipo de inducción (Alemtuzumab, Basiliximab, Globulina antitimocítica y otros), el número de trasplante, el tiempo de isquemia fría, la compatibilidad del HLA A-B-DR y el resultado cualitativo del PRA para HLA I y II.

Aunque los estudios observacionales son relevantes por la gran cantidad de datos históricos que se pueden recolectar, corren el riesgo de presentar diferencias sistemáticas en las características de los grupos de comparación, lo cual puede sesgar los resultados obtenidos²⁰⁻²². Por lo tanto, para el análisis estadístico se consideró utilizar un *propensity score matching* (PSM), el cual por medio de un puntaje (*propensity score*-PS) agrupa y estratifica los grupos de comparación para que tengan covariables similares, reduciendo el sesgo de confusión en los resultados²².

El PSM se utilizó para ajustar los grupos de comparación, con compatibilidad parcial o total y sin compatibilidad del HLA DR, B y A, siguiendo la metodología de pasos descrita por Zhao QY, et al.²². Primero se realizó una imputación múltiple por medio del paquete MICE²³. En segundo lugar, se ajustaron los grupos en el PSM por variables estadísticas y clínicamente significativas. Las variables estadísticamente significativas fueron obtenidas por medio de una regresión logística con selección automática por AIC (criterio de información de Akaike) para cada grupo de exposición (Compatibilidad parcial o total HLA DR). Las variables clínicamente significativas incluían aspectos inmunológicos y clínicos que están asociados con la sobrevida del injerto (edad, sexo, donante con criterios expandidos, PRA I-II e isquemia fría).

En el tercer paso, se probaron los métodos de agrupamiento del “vecino más cercano” y “óptimo”. Luego se verificó la robustez y el balance del agrupamiento por medio de una diferencia promedio estandarizada (SMD) menor de 0,25, un radio de varianza (VR) entre 0,5-2 y una evaluación gráfica; se eligió el método de agrupamiento con el mejor balance^{22,24,25}. Finalmente, se obtuvieron los grupos ajustados por PSM, a los cuales se les aplicó estadística descriptiva y bivariada, comparando los pacientes con y sin compatibilidad por HLA A, B y DR.

Según la distribución de las variables, se utilizó la prueba t de Student y la U de Mann Whitney para las numéricas, y la prueba de chi cuadrado y Fisher para las categóricas. Se realizó un análisis de supervivencia por Kaplan-Meier para pérdida del injerto y por medio de la prueba de *log rank* se

comparó la supervivencia del riñón en pacientes con y sin compatibilidad. Adicionalmente, se creó un modelo de Cox para cuantificar la asociación de la compatibilidad en el desenlace principal, describiendo los *hazard ratios* (HR) con su respectivo intervalo de confianza y valor p. La significancia estadística se definió con un valor p menor a 0,05. Todos los análisis se realizaron en el programa estadístico de R Studio versión 4.2.2.

Resultados

En el tiempo de observación se realizaron 1455 trasplantes renales con donante cadavérico, 1337 receptores fueron incluidos en el análisis y 118 pacientes fueron excluidos al no poder recuperar la información de compatibilidad del HLA. Los pacientes incluidos eran en un 38,7 % femeninos, con una mediana de edad de 47 años y un IMC de 23,8 kg/m² (Tabla 1). Entre los antecedentes fueron prevalentes la hipertensión arterial (71 %), la diabetes mellitus (17,9 %) y el antecedente quirúrgico (91,6 %). La etiología de la ERC era desconocida en un 46,2 % y el tipo de diálisis más frecuente fue la hemodiálisis (59,2 %) comparado con la peritoneal (35,8 %). Los pacientes presentaron un Panel Reactivo de Anticuerpos (PRA) I y II positivo en el 60 % y el 20,9 % fueron donantes de criterios expandidos, con una mediana de isquemia fría de 15 horas e inducción con globulina antitímocítica en el 58 % de casos.

Compatibilidad del HLA A

Al comparar los pacientes con compatibilidad parcial o total del HLA A y los que tenían una incompatibilidad completa se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial ($p=0,02$), antecedentes quirúrgicos ($p<0,001$), tiempo de isquemia fría ($p=0,001$), tipo de diálisis peritoneal ($p=0,03$) y tipo de inducción con globulina antitímocítica ($p=0,01$). Al realizar el agrupamiento por PSM se crearon dos grupos de 385 pacientes cada uno, con todas las variables balanceadas y sin diferencias significativas en el análisis bivariado.

Al comparar la sobrevida del injerto renal de los pacientes, se calculó una tasa de supervivencia

a un año del 84,6 % (IC_{95%} 81-88,4 %) y a cinco años del 78 % (IC_{95%} 73,1-83,4 %) para los pacientes con compatibilidad y del 85,5 % (IC_{95%} 82-89,2 %) y del 75,3 % (IC_{95%} 69,9-81,2 %) respectivamente para los pacientes con incompatibilidad de HLA A (Figura 1). Al realizar la prueba de *log rank* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,9$) y en la regresión de Cox se estimó un HR de 0,99 (IC_{95%} 0,71-1,37; $p=0,95$).

Compatibilidad del HLA B

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con compatibilidad (parcial o total) e incompatibilidad del HLA B en la prevalencia de hipertensión arterial ($p=0,01$), antecedentes quirúrgicos ($p<0,001$), frecuencia de trasplantes con criterios expandidos ($p=0,002$), tiempo de isquemia fría ($p=0,005$), etiología diabética ($p=0,02$), tipo de inducción con globulina antitímocítica ($p=0,008$) y con basiliximab ($p=0,02$). Después de aplicar la técnica del PSM se formaron dos grupos de 448 pacientes, la única variable que no se logró balancear y tuvo diferencias significativas en el análisis bivariado fue el número de trasplante ($p=0,03$).

En el análisis de supervivencia se encontró una sobrevida del injerto en pacientes con compatibilidad HLA B a un año de 87 % (IC_{95%} 84,9-91,1 %) y a 5 años de 79,6 % (IC_{95%} 74,9-84,6 %) (Figura 2), mientras que en los pacientes con incompatibilidad se evidenció una sobrevida a un año del 82 % (IC_{95%} 78,3-85,8 %) y a cinco años del 73 % (IC_{95%} 68-78,5 %). Pero la diferencia no fue estadísticamente significativa al aplicar la prueba de *log rank* ($p=0,065$). Dado que no se logró balancear el número de trasplantes por PSM, se incluyó en la regresión de Cox evidenciando un HR para compatibilidad del HLA B de 0,75 (IC_{95%} 0,55-1,02; $p=0,072$).

Compatibilidad del HLA DR

Las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin compatibilidad del HLA DR fueron el IMC ($p<0,001$), la isquemia fría ($p=0,004$) y los tipos de inducción

Tabla 1. Análisis descriptivo y bivariado de la población total y los grupos ajustados por *propensity score matching* para compatibilidad/incompatibilidad según HLA A, B y DR.

	Compatibilidad HLA A sin PSM				Compatibilidad HLA A con PSM			Compatibilidad HLA B sin PSM		
	Total	Si	No	p	Si	No	p	Si	No	p
	(N=1337)	(N=952)	(N=385)	valor	(N=385)	(N=385)	valor	(N=889)	(N=448)	valor
Edad (años) a										
Promedio (DE)	45,7 (13,8)	45,7 (13,7)	45,6 (14,0)	0,908	46,0 (13,6)	45,6 (14,0)	0,805	45,8 (13,5)	45,5 (14,3)	0,924
Mediana [RIC]	47 [37-56]	47 [37-56]	47 [37-56]		46 [36-56]	47 [37-56]		47 [37-56]	48 [36-57]	
Sexo, n (%)b										
Masculino	820 (61,3 %)	591 (62,1 %)	229 (59,5 %)	0,411	234 (60,8 %)	229 (59,5 %)	0,768	542 (61,0 %)	278 (62,1 %)	0,744
Femenino	517 (38,7 %)	361 (37,9 %)	156 (40,5 %)		151 (39,2 %)	156 (40,5 %)		347 (39,0 %)	170 (37,9 %)	
IMC (Kg/m ²) a										
Promedio (DE)	24,1 (4,19)	24,1 (4,20)	24,2 (4,19)	0,550	24,2 (4,15)	24,2 (4,19)	0,980	24,2 (4,32)	23,9 (3,93)	0,499
Mediana [RIC]	23,8 [21,2-26,7]	23,7 [21,1-26,6]	23,9 [21,3-26,8]		24 [21,3-26,7]	23,9 [21,3-26,8]		23,9 [21-26,9]	23,7 [21,2-26,4]	
Antecedentes, n (%)b										
HTA	951 (71,1 %)	695 (73,0 %)	256 (66,5 %)	0,020*	267 (69,4 %)	256 (66,5 %)	0,440	652 (73,3 %)	299 (66,7 %)	0,014*
DM	239 (17,9 %)	169 (17,8 %)	70 (18,2 %)	0,914	61 (15,8 %)	70 (18,2 %)	0,442	150 (16,9 %)	89 (19,9 %)	0,203
EPOC	20 (1,5 %)	14 (1,5 %)	6 (1,6 %)	1	4 (1,0 %)	6 (1,6 %)	0,750	13 (1,5 %)	7 (1,6 %)	1
IAM	29 (2,2 %)	18 (1,9 %)	11 (2,9 %)	0,372	4 (1,0 %)	11 (2,9 %)	0,117	21 (2,4 %)	8 (1,8 %)	0,628
ECV	19 (1,4 %)	14 (1,5 %)	5 (1,3 %)	1	4 (1,0 %)	5 (1,3 %)	1	14 (1,6 %)	5 (1,1 %)	0,671
Inmune	105 (7,9 %)	75 (7,9 %)	30 (7,8 %)	1	30 (7,8 %)	30 (7,8 %)	1	71 (8,0 %)	34 (7,6 %)	0,883
Quirúrgico	1225 (91,6 %)	894 (93,9 %)	331 (86,0 %)	<0,001*	333 (86,5 %)	331 (86,0 %)	0,916	834 (93,8 %)	391 (87,3 %)	<0,001*
Número de trasplantea										
Promedio (DE)	1,02 (0,186)	1,02 (0,185)	1,03 (0,189)	0,270	1,02 (0,161)	1,03 (0,189)	0,247	1,02 (0,203)	1,02 (0,148)	0,899
Mediana [RIC]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]		1 [1-1]	1 [1-1]		1 [1-1]	1 [1-1]	
PRA I positivo, n (%)b	807 (60,4 %)	577 (60,6 %)	230 (59,7 %)	0,816	242 (62,9 %)	230 (59,7 %)	0,415	545 (61,3 %)	262 (58,5 %)	0,348
PRA II positivo, n (%)b	809 (60,5 %)	578 (60,7 %)	231 (60,0 %)	0,857	239 (62,1 %)	231 (60,0 %)	0,605	545 (61,3 %)	264 (58,9 %)	0,435
Criterios extendidos, n (%)b	280 (20,9 %)	193 (20,3 %)	87 (22,6 %)	0,383	90 (23,4 %)	87 (22,6 %)	0,864	164 (18,4 %)	116 (25,9 %)	0,002*
Isquemia fría (horas) a										
Promedio (DE)	14,0 (8,38)	14,6 (8,05)	12,7 (9,01)	0,001*	13,2 (8,55)	12,7 (9,01)	0,456	14,6 (7,83)	12,9 (9,26)	0,005*
Mediana [RIC]	15 [10,3-20]	15 [10,3-20]	14 [0,4-19]		14 [7-19]	14 [0,4-19]		15 [10,5-20]	14 [0,4-20]	
Etiología, n (%)b										
Hipertensiva	136 (10,2 %)	98 (10,3 %)	38 (9,9 %)	0,894	37 (9,6%)	38 (9,9%)	1	100 (11,2 %)	36 (8,0 %)	0,082
Glomerular	223 (16,7 %)	160 (16,8 %)	63 (16,4 %)	0,907	78 (20,3%)	63 (16,4%)	0,192	153 (17,2 %)	70 (15,6 %)	0,511
Diabética	189 (14,1 %)	134 (14,1 %)	55 (14,3 %)	0,989	50 (13,0%)	55 (14,3%)	0,674	112 (12,6 %)	77 (17,2 %)	0,028*
Congénita	73 (5,5 %)	54 (5,7 %)	19 (4,9 %)	0,866	22 (5,7%)	19 (4,9%)	0,748	50 (5,6 %)	23 (5,1 %)	0,806
Obstruktiva	39 (2,9 %)	28 (2,9 %)	11 (2,9 %)	1	6 (1,6%)	11 (2,9%)	0,326	24 (2,7 %)	15 (3,3 %)	0,622
Otra	59 (4,4 %)	45 (4,7 %)	14 (3,6 %)	0,464	18 (4,7%)	14 (3,6%)	0,588	43 (4,8 %)	16 (3,6 %)	0,356
Desconocida	618 (46,2 %)	433 (45,5 %)	185 (48,1 %)	0,428	174 (45,2%)	185 (48,1%)	0,470	407 (45,8 %)	211 (47,1 %)	0,690
Tipo de diálisis, n (%)b										
Hemodiálisis	791 (59,2 %)	550 (57,8 %)	241 (62,6 %)	0,117	233 (60,5%)	241 (62,6%)	0,604	525 (59,1 %)	266 (59,4 %)	0,957
Peritoneal	478 (35,8 %)	358 (37,6 %)	120 (31,2 %)	0,030*	125 (32,5%)	120 (31,2%)	0,757	323 (36,3 %)	155 (34,6 %)	0,572
Preanálisis	89 (6,7 %)	63 (6,6 %)	26 (6,8 %)	1	27 (7,0%)	26 (6,8%)	1	53 (6,0 %)	36 (8,0 %)	0,186
Tipo de inducción, n (%)b										
Basiliximab	138 (10,3 %)	108 (11,3 %)	30 (7,8 %)	0,066	31 (8,1%)	30 (7,8%)	1	104 (11,7 %)	34 (7,6 %)	0,025*
Globulina Antitimocítica	776 (58,0 %)	533 (56,0 %)	243 (63,1 %)	0,019*	238 (61,8%)	243 (63,1%)	0,765	493 (55,5 %)	283 (63,2 %)	0,008*
Otro	16 (1,2 %)	12 (1,3 %)	4 (1,0 %)	0,952	7 (1,8%)	4 (1,0%)	0,543	8 (0,9 %)	8 (1,8 %)	0,254

DE: Desviación estándar; RIC: Rango inter cuartílico; IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: Infarto agudo de miocardio; ECV: Enfermedad cerebrovascular. a: Prueba de la U de Mann Whitney b: Prueba de chi cuadrado *Resultado estadísticamente significativo con una $p < 0,05$. Fuente: los autores.

Continuación tabla 1

	Compatibilidad HLA B con PSM				Compatibilidad HLA DR sin PSM			Compatibilidad HLA DR con PSM		
	Total	Si	No	p valor	Si	No	p valor	Si	No	p valor
	(N=1337)	(N=448)	(N=448)		(N=1059)	(N=278)		(N=278)	(N=278)	
Edad (años) a										
Promedio (DE)	45,7 (13,8)	45,3 (14,2)	45,5 (14,3)	0,698	46,0 (13,5)	44,4 (14,5)	0,140	44,9 (14,2)	44,4 (14,5)	0,797
Mediana [RIC]	47 [37-56]	47 [36-56]	48 [36-57]		47 [37-56]	46 [35-56]		45 [36-56]	46 [35-56]	
Sexo, n (%)b										
Masculino	820 (61,3 %)	272 (60,7 %)	278 (62,1 %)	0,731	659 (62,2 %)	161 (57,9 %)	0,212	172 (61,9 %)	161 (57,9 %)	0,386
Femenino	517 (38,7 %)	176 (39,3 %)	170 (37,9 %)		400 (37,8 %)	117 (42,1 %)		106 (38,1 %)	117 (42,1 %)	
IMC (Kg/m ²) a										
Promedio (DE)	24,1 (4,19)	23,9 (4,33)	23,9 (3,93)	0,649	24,3 (4,24)	23,3 (3,93)	<0,001*	23,2 (4,07)	23,3 (3,93)	0,570
Mediana [RIC]	23,8 [21,2-26,7]	23,4 [21-26,8]	23,7 [21,2-26,4]		24 [21,4-26,9]	23 [20,8-25,9]		23 [20,3-2,6]	23 [20,8-25,9]	
Antecedentes, n (%)b										
HTA	951 (71,1 %)	302 (67,4 %)	299 (66,7 %)	0,886	763 (72,0 %)	188 (67,6 %)	0,169	192 (69,1 %)	188 (67,6 %)	0,784
DM	239 (17,9 %)	81 (18,1 %)	89 (19,9 %)	0,550	191 (18,0 %)	48 (17,3 %)	0,833	61 (21,9 %)	48 (17,3 %)	0,199
EPOC	20 (1,5 %)	8 (1,8 %)	7 (1,6 %)	1	16 (1,5 %)	4 (1,4 %)	0,996	0 (0 %)	4 (1,4 %)	0,132
IAM	29 (2,2 %)	10 (2,2 %)	8 (1,8 %)	0,811	25 (2,4 %)	4 (1,4 %)	0,479	7 (2,5 %)	4 (1,4 %)	0,542
ECV	19 (1,4 %)	6 (1,3 %)	5 (1,1 %)	1	14 (1,3 %)	5 (1,8 %)	0,754	3 (1,1 %)	5 (1,8 %)	0,721
Inmune	105 (7,9 %)	36 (8,0 %)	34 (7,6 %)	0,900	84 (7,9 %)	21 (7,6 %)	0,933	23 (8,3 %)	21 (7,6 %)	0,875
Quirúrgico	1225 (91,6 %)	398 (88,8 %)	391 (87,3 %)	0,536	975 (92,1 %)	250 (89,9 %)	0,305	261 (93,9 %)	250 (89,9 %)	0,120
Número de trasplantea										
Promedio (DE)	1,02 (0,186)	1,00 (0,0945)	1,02 (0,148)	0,033*	1,03 (0,205)	1,01 (0,0847)	0,228	1,00 (0,0600)	1,01 (0,0847)	0,564
Mediana [RIC]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]		1 [1-1]	1 [1-1]		1 [1-1]	1 [1-1]	
PRA I positivo, n (%)b	807 (60,4 %)	275 (61,4 %)	262 (58,5 %)	0,413	641 (60,5 %)	166 (59,7 %)	0,858	165 (59,4 %)	166 (59,7 %)	1
PRA II positivo, n (%)b	809 (60,5 %)	274 (61,2 %)	264 (58,9 %)	0,539	643 (60,7 %)	166 (59,7 %)	0,813	168 (60,4 %)	166 (59,7 %)	0,931
Criterios extendidos, n (%)b	280 (20,9 %)	111 (24,8 %)	116 (25,9 %)	0,758	223 (21,1 %)	57 (20,5 %)	0,905	57 (20,5 %)	57 (20,5 %)	1
Isquemia fría (horas) a										
Promedio (DE)	14,0 (8,38)	13,3 (8,25)	12,9 (9,26)	0,740	13,7 (8,33)	15,2 (8,48)	0,004*	14,7 (7,68)	15,2 (8,48)	0,221
Mediana [RIC]	15 [10,3-20]	14 [8,5-19]	14 [0,4-20]		14,5 [9-19]	16 [11-21]		15 [11-19]	16 [11-21]	
Etiología, n (%)b										
Hipertensiva	136 (10,2 %)	43 (9,6 %)	36 (8,0 %)	0,479	112 (10,6 %)	24 (8,6 %)	0,399	26 (9,4 %)	24 (8,6 %)	0,882
Glomerular	223 (16,7 %)	71 (15,8 %)	70 (15,6 %)	1	185 (17,5 %)	38 (13,7 %)	0,154	54 (19,4 %)	38 (13,7 %)	0,086
Diabética	189 (14,1 %)	60 (13,4 %)	77 (17,2 %)	0,137	146 (13,8 %)	43 (15,5 %)	0,535	48 (17,3 %)	43 (15,5 %)	0,646
Congénita	73 (5,5 %)	29 (6,5 %)	23 (5,1 %)	0,475	57 (5,4 %)	16 (5,8 %)	0,924	11 (4,0 %)	16 (5,8 %)	0,430
Obstruiva	39 (2,9 %)	13 (2,9 %)	15 (3,3 %)	0,847	30 (2,8 %)	9 (3,2 %)	0,875	5 (1,8 %)	9 (3,2 %)	0,416
Otra	59 (4,4 %)	25 (5,6 %)	16 (3,6 %)	0,200	50 (4,7 %)	9 (3,2 %)	0,363	10 (3,6 %)	9 (3,2 %)	1
Desconocida	618 (46,2 %)	207 (46,2 %)	211 (47,1 %)	0,840	479 (45,2 %)	139 (50,0 %)	0,176	124 (44,6 %)	139 (50,0 %)	0,234
Tipo de diálisis, n (%)b										
Hemodiálisis	791 (59,2 %)	266 (59,4 %)	266 (59,4 %)	1	619 (58,5 %)	172 (61,9 %)	0,335	180 (64,7 %)	172 (61,9 %)	0,537
Peritoneal	478 (35,8 %)	155 (34,6 %)	155 (34,6 %)	1	386 (36,4 %)	92 (33,1 %)	0,332	82 (29,5 %)	92 (33,1 %)	0,410
Preadálsis	89 (6,7 %)	37 (8,3 %)	36 (8,0 %)	1	65 (6,1 %)	24 (8,6 %)	0,176	26 (9,4 %)	24 (8,6 %)	0,882
Tipo de inducción, n (%)b										
Basiliximab	138 (10,3 %)	31 (6,9 %)	34 (7,6 %)	0,796	120 (11,3 %)	18 (6,5 %)	0,023*	14 (5,0 %)	18 (6,5 %)	0,584
Globulina Antitimocítica	776 (58,0 %)	288 (64,3 %)	283 (63,2 %)	0,781	634 (59,9 %)	142 (51,1 %)	0,010*	152 (54,7 %)	142 (51,1 %)	0,444
Otro	16 (1,2 %)	8 (1,8 %)	8 (1,8 %)	1	8 (0,8 %)	8 (2,9 %)	0,009*	7 (2,5 %)	8 (2,9 %)	1

DE: Desviación estándar; RIC: Rango inter cuartílico; IMC: Índice de masa corporal; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: Infarto agudo de miocardio; ECV: Enfermedad cerebrovascular. a: Prueba de la U de Mann Whitney b: Prueba de chi cuadrado *Resultado estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. Fuente: los autores.

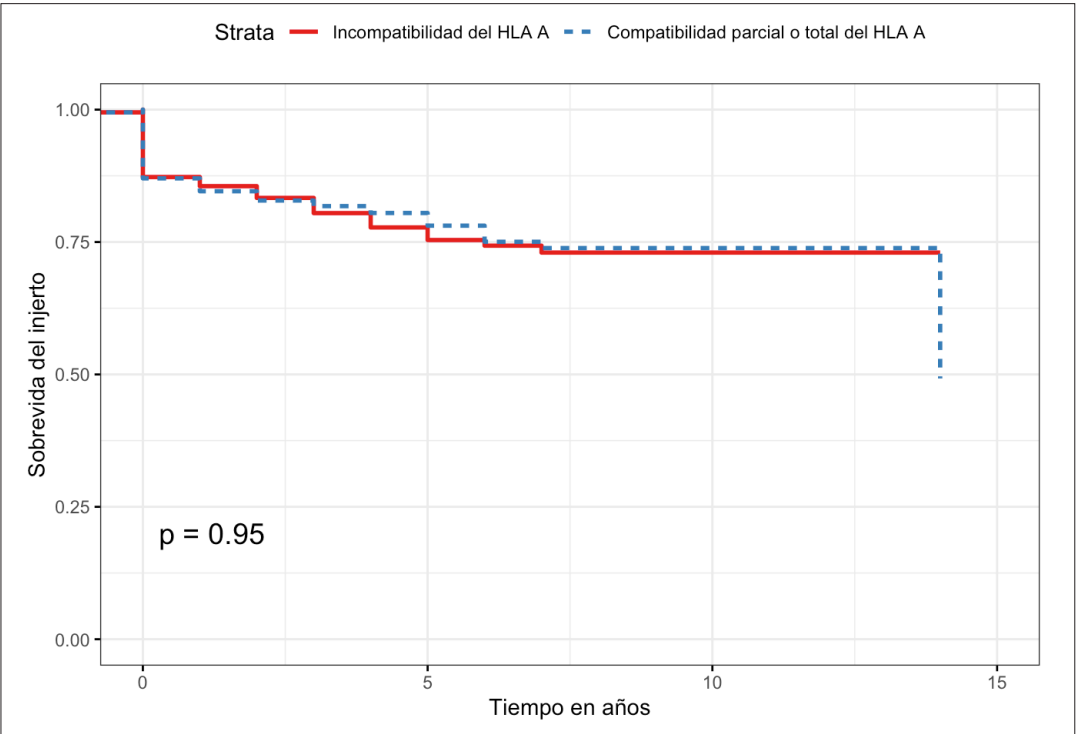


Figura 1. Curva de Kaplan Meier para sobrevida del injerto en pacientes con compatibilidad/incompatibilidad del HLA A. Fuente: los autores

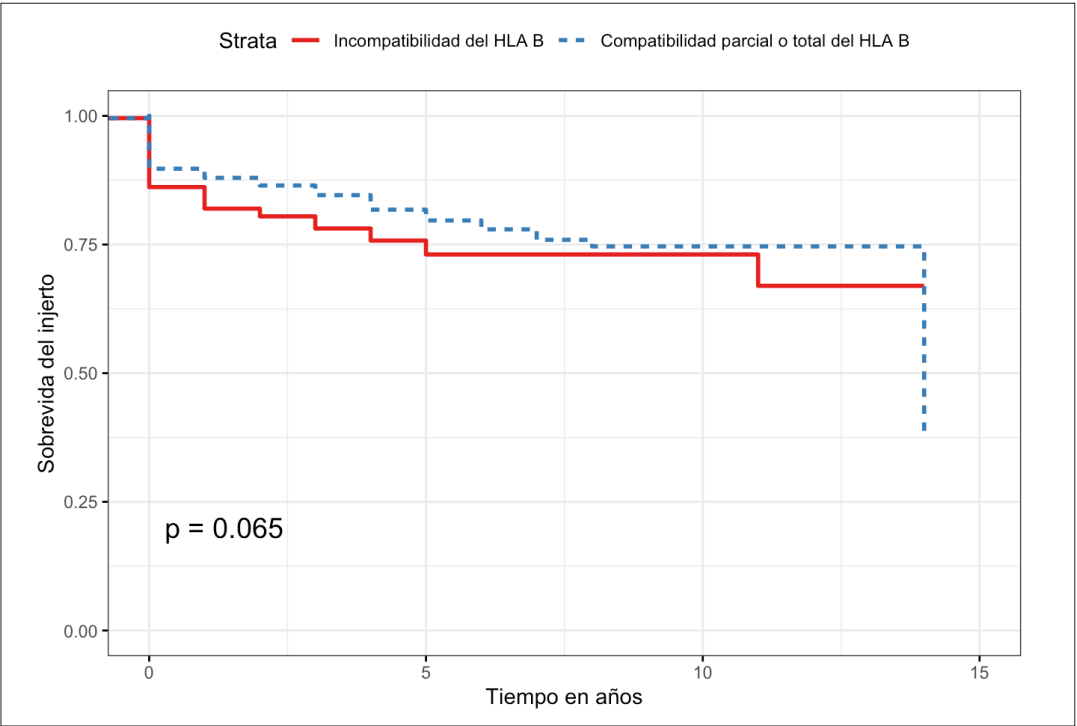


Figura 2. Curva de Kaplan Meier para sobrevida del injerto en pacientes con compatibilidad/incompatibilidad del HLA B. Fuente: los autores

con basiliximab ($p=0,02$), globulina antitimocítica ($p=0,01$) y otro esquema ($p=0,009$). Posterior a la aplicación del PSM se crearon dos grupos de 278 pacientes cada uno, sin diferencias significativas en el análisis bivariado y con todas las variables balanceadas.

Al comparar la sobrevida del injerto renal se encontró una tasa de supervivencia a un año del 87,6 % (IC_{95%} 83,7-91,7 %) y a cinco años del 79,4 % (IC_{95%} 73,6-85,5 %) para los pacientes con compatibilidad y de 80,9 % (IC_{95%} 76,2-85,8 %) y 71,4 % (IC_{95%} 65,2-78,2 %) para los pacientes con incompatibilidad de HLA DR (Figura 3). Al realizar la prueba de *log rank* se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$) y en la regresión de Cox un HR de 0,67 (IC_{95%} 0,46-0,98; $p=0,04$).

Discusión

Dentro de los hallazgos más relevantes de esta investigación se encontró que al ajustar los grupos de comparación por PSM, solo la compatibilidad del HLA DR tuvo asociación estadísticamente

significativa con la sobrevida del injerto. Al ajustar las covariables, la compatibilidad por HLA A y B no tuvo una asociación significativa con la pérdida del injerto en trasplantados de donante cadavérico. Este mismo fenómeno fue descrito en 2018 en un metaanálisis¹⁷ de 23 estudios y 486.000 receptores de trasplante renal, en donde se incluyeron cuatro estudios y 146.000 pacientes que evaluaron la relación del HLA B con la pérdida del injerto, encontrando un HR no significativo de 1,01 (IC_{95%} 0,9-1,15; $p=0,83$). De igual manera, para estudiar la asociación del HLA A incluyeron tres estudios con más de 40.000 receptores, reportando de nuevo un HR no significativo de 1,06 (IC_{95%} 0,9-1,15; $p=0,83$). Los resultados del HLA A y B fueron confirmados en análisis de sensibilidad posteriores.

Algunos autores sugieren que la disminución de la relevancia del HLA en los desenlaces del trasplante renal puede deberse a los avances en la inmunosupresión, así como a la priorización de otros factores como la edad del donante y el trasplante por donante vivo^{26,27}. Las cohortes

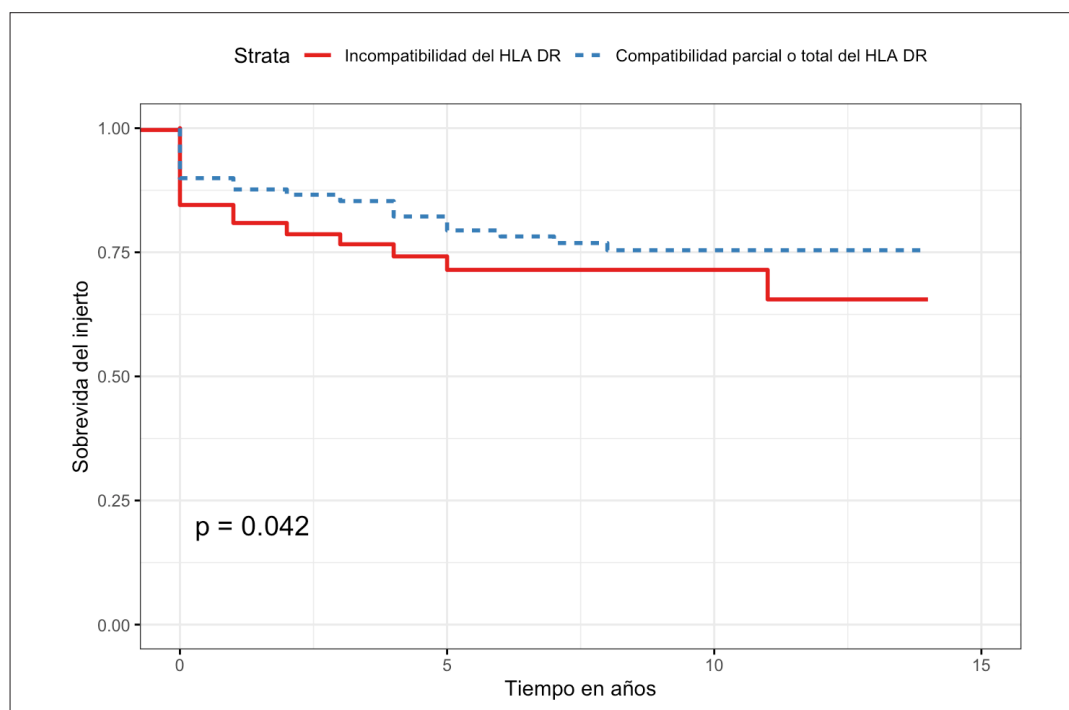


Figura 3. Curva de Kaplan Meier para sobrevida del injerto en pacientes con compatibilidad/incompatibilidad del HLA DR. Fuente: los autores

multicéntricas internacionales, como las del estudio colaborativo de trasplantes, han demostrado en múltiples ocasiones y poblaciones que los pacientes con incompatibilidad del HLA A-B-DR tienen menor sobrevida del injerto^{10-12,15}. Otros estudios recientemente publicados demostraron la relevancia de la compatibilidad del HLA en trasplante con donante cadavérico y criterios expandidos¹³. Lim WH, et al.²⁷ en una cohorte de 8036 trasplantes renales estudiaron la incompatibilidad del HLA A-B-DR en un subgrupo de donantes cadavéricos, reportando un HR ajustado de 1,58 (IC_{95%} 1,07-2,34). Adicionalmente, reportaron un HR de 1,41 (IC_{95%} 1,11-1,79) para los pacientes con incompatibilidades del HLA A y B, y de 1,22 (IC_{95%} 1,05-1,42) para la incompatibilidad completa del HLA DR.

Visto este fenómeno desde una perspectiva de salud pública, la asociación del HLA con los desenlaces del trasplante renal ha determinado la asignación de órganos en distintos países del mundo. En países como Estados Unidos, el HLA A y B ya no son tenidos en cuenta dentro del puntaje de asignación, al considerar una relevancia menor en los desenlaces del trasplante y una elevada dificultad para su compatibilidad en las minorías étnicas^{18,19}. De forma similar, en Reino Unido se estudió una cohorte de 7350 receptores de trasplante renal encontrando que el HLA A no tenía efecto en los desenlaces del trasplante, pero que el B y el DR sí impactaban la pérdida del injerto^{28,29}, por lo cual, en el sistema de asignación de órganos del Reino Unido para trasplante renal de donante cadavérico se eliminó el criterio de compatibilidad del HLA A²⁹.

Por el contrario, países y asociaciones como Australia, Nueva Zelanda, Canadá, *EuroTransplant* (Austria, Bélgica, Alemania, Luxemburgo, Holanda y Eslovenia) y *ScandiaTransplant* (Dinamarca, Finlandia, Noruega, Suecia e Islandia) continúan considerando el HLA A-B-DR dentro de sus sistemas de asignación de órganos³⁰⁻³³. Es importante resaltar que estas políticas de asignación de órganos en su mayoría están soportadas con datos de cohortes nacionales que permiten entender los factores asociados a los desenlaces del trasplante

renal y las particularidades del funcionamiento del sistema.

Entendiendo la brecha entre la oferta y demanda de órganos en Colombia, especialmente en el trasplante renal, en donde un 76 % de pacientes en lista de espera no recibieron un trasplante en 2022³, algunos autores han propuesto expandir la presunción legal de la donación de órganos, así como la creación de un programa de intercambio de riñones³⁴. De igual manera, se hace relevante el entendimiento y estudio del rol del HLA, especialmente los A y B, en el proceso de asignación de órganos del país.

En Colombia, el sistema de asignación de órganos en trasplante renal se realiza por medio de un puntaje que contempla ocho aspectos⁴:

- 1 El nivel geográfico, en donde se prioriza una asignación local, si no se encuentra, se pasa a un receptor regional y por último Nacional.
- 2 El grupo sanguíneo, el cual confiere entre 0-15 puntos en caso de compatibilidad.
- 3 La relación del grupo etario del receptor y del donante: si el donante es menor de 30 años y el receptor de 60 se suman 2 puntos, si el donante y el receptor son mayores de 60 años se otorgan 2 puntos y si son menores de 18 años 4 puntos.
- 4 Los pacientes pediátricos con donantes menores de 35 años pueden recibir entre 6-9 puntos.
- 5 El antecedente de donante vivo suma 4 puntos o el de haber manifestado una voluntad positiva en el registro nacional de donantes 1 punto.
- 6 El tiempo en lista de espera suma un punto por cada año enlistado.
- 7 El estado compasivo que aplica a nivel local para pacientes con riesgo de pérdida del acceso vascular o sin posibilidad de diálisis peritoneal.
- 8 La compatibilidad del HLA, en donde el HLA DR totalmente compatible genera 12 puntos

y parcialmente 6 puntos, la compatibilidad completa por A y B generan 4 puntos y la compatibilidad completa de HLA A-B-DR aporta 10 puntos más. En total un paciente con compatibilidad completa de HLA DR tendría 12 puntos, un paciente con compatibilidad completa de HLA A-B tendría 4 puntos y un paciente con compatibilidad completa de HLA A-B-DR tendría 26 puntos.

Por lo tanto, en nuestro país la compatibilidad del HLA A y B puede marcar la diferencia para que un paciente reciba o no un trasplante renal, lo cual debería ser estudiado a la luz de la evidencia actual presentada sobre el rol del HLA A y B en la pérdida del injerto.

Los resultados aquí presentados tienen que entenderse dentro de las limitaciones de la investigación. Primero, el carácter retrospectivo del estudio disminuye la calidad de la información recolectada. Segundo, al ser un estudio observacional tiene un riesgo aumentado de sesgos y factores de confusión, los cuales se redujeron por medio de utilización del *propensity score matching*. Tercero, el PSM consideró principalmente factores del receptor y del trasplante, haciendo falta la estratificación por condiciones del donante. Cuarto, los resultados presentados, aunque cuentan con un tamaño muestral considerable, son de un solo centro, por lo cual se limita la generalización de los resultados a nivel nacional.

Conclusiones

En conclusión, este estudio reportó que la compatibilidad del HLA A y B no tiene una relación significativa con la pérdida del injerto al ajustar las covariables por *propensity score matching*, mientras que la compatibilidad del HLA DR mejora la sobrevida del injerto renal de manera estadísticamente significativa. Estos resultados podrían ser un fundamento para la evaluación por parte de los tomadores de decisiones en la pertinencia y puntuación dentro de la asignación de órganos. Se hace énfasis en que se requieren estudios multicéntricos, con una mayor muestra en el país, para validar estos resultados a nivel nacional.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Según la resolución 8430 de 1993, este es un estudio sin riesgo que no requirió consentimiento informado por parte de los pacientes dado su carácter retrospectivo, en el que se guardó absoluta confidencialidad de los datos de identificación. Todos los trasplantes realizados cumplieron con la declaración de Estambul para la donación de órganos³⁵, así como los lineamientos internacionales de investigación en seres humanos. El estudio fue avalado con el No. 00715 por el comité de ética Dexa Diab.

Conflictos de intereses: Los autores manifestaron no presentar conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial: los autores declararon que en la elaboración de este trabajo no se emplearon tecnologías asistidas por inteligencia artificial (IA) como modelos de lenguaje grande, chatbots o creadores de imágenes.

Fuentes de financiación: Financiado por los autores.

Contribución de los autores

- Concepción y diseño del estudio: Nicolás Lozano-Suárez, Andrea García-López, Andrea Gómez-Montero, Fernando Girón-Luque.
- Adquisición de datos: Nicolás Lozano-Suárez.
- Análisis e interpretación de datos: Nicolás Lozano-Suárez, Andrea García-López, Andrea Gómez-Montero, Fernando Girón-Luque.
- Redacción del manuscrito: Nicolás Lozano-Suárez.
- Revisión crítica: Nicolás Lozano-Suárez, Andrea García-López, Andrea Gómez-Montero, Fernando Girón-Luque.

Referencias

1. Ghanta M, Jim B. Renal transplantation in advanced chronic kidney disease patients. Med Clin Nort Am. 2016;100:465-76. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.12.003>
2. Espitia D, García-López A, Patino-Jaramillo N, Girón-Luque F. Desenlaces a largo plazo en pacientes trasplantados renales con donantes de criterios expandidos: experiencia de 10 años. Rev Colomb Cir. 2022;37:214-25. <https://doi.org/10.30944/20117582.1052>
3. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y Protección Social. Informe ejecutivo Red de Donación y Trasplantes 2022. Bogotá, D.C., Colombia;2022. Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2023 Disponible en:

- <https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTEjidos>
4. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Red de donación y trasplantes. Criterios de asignación para trasplante renal en Colombia. Bogotá, D.C., Colombia; 2018. Fecha de consulta: 9 de septiembre de 2023. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/direcciones/redessaludpublica/donacionorganosytejidos/documentostecnicos/forms/allitems.aspx>
 5. Alelign T, Ahmed MM, Bobosha K, Tadesse Y, Howe R, Petros B. Kidney transplantation: The challenge of human leukocyte antigen and its therapeutic strategies. *J Immunol Res*. 2018;e5986740. <https://doi.org/10.1155/2018/5986740>
 6. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:558-70. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-x>
 7. Trivedi VB, Dave AP, Dave JM, Patel BC. Human leukocyte antigen and its role in transplantation biology. *Transplant Proc*. 2007;39:688-93. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.01.066>
 8. Süsal C, Roelen DL, Fischer G, Campos EF, Gerbase-DeLima M, Hönger G, et al. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. *Tissue Antigens*. 2013;82:83-92. <https://doi.org/10.1111/tan.12137>
 9. Süsal C, Fichtner A, Tönshoff B, Mehrabi A, Zeier M, Morath C. Clinical relevance of HLA antibodies in kidney transplantation: recent data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. *J Immunol Res*. 2017:e5619402. <https://doi.org/10.1155/2017/5619402>
 10. Williams RC, West LJ, Opelz G. The risk of failure with HLA mismatch and recipient age in first pediatric (< 18 years) kidney transplants. *Transplant Direct*. 2018;4:e365. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000801>
 11. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C. HLA matching in pediatric kidney transplantation. HLA poorly matched living donor transplants versus HLA well-matched deceased donor transplants. *Transplantation*. 2017;101:2789-92. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001811>
 12. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney allografts from deceased donors. *Transplantation*. 2016;100:1094-102. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001115>
 13. Echterdiek F, Latus J, Döhler B, Schwenger V, Süsal C. Impact of HLA compatibility in recipients of kidneys from expanded criteria donors: A Collaborative Transplant Study Report *Int J Immunogenet*. 2021;48:201-10. <https://doi.org/10.1111/iji.12512>
 14. Engels G, Döhler B, Tönshoff B, Oh J, Kruchen A, Müller I, et al. Maternal versus paternal living kidney transplant donation is associated with lower rejection in young pediatric recipients: A Collaborative Transplant Study report. *Pediatr Transplant*. 2022;26:e14154. <https://doi.org/10.1111/petr.14154>
 15. Williams RC, Opelz G, Weil EJ, McGarvey CJ, Chakkera HA. The risk of transplant failure with HLA mismatch in first adult kidney allografts 2: living donors, summary, guide. *Transplant Direct*. 2017;3:e152. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000664>
 16. Cecka JM. HLA matching for organ transplantation... Why not? *Int J Immunog*. 2010;37:323-7. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00957.x>
 17. Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, et al. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol*. 2018;19:116. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0908-3>
 18. Leffell MS, Zachary AA. The national impact of the 1995 changes to the UNOS renal allocation system. *Clin Transplant*. 1999;13:287-95. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.1999.130402.x>
 19. Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Wynn JJ, Williams WW, Roberts JP, et al. Transplanting kidneys without points for HLA-B matching: consequences of the policy change. *Am J Transplant*. 2011;11:1712-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03606.x>
 20. Tein JY, Mazza GL, Gunn HJ, Kim H, Stuart EA, Sandler IN, et al. Multigroup Propensity Score Approach to evaluating an effectiveness trial of the new beginnings program. *Eval Health Prof*. 2018;41:290-320. <https://doi.org/10.1177/0163278718763499>
 21. Austin PC. An Introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>
 22. Zhao QY, Luo JC, Su Y, Zhang YJ, Tu GW, Luo Z. Propensity score matching with R: conventional methods and new features. *Ann Transl Med*. 2021;9:812. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3998>
 23. Zhang Z. Multiple imputation with multivariate imputation by chained equation (MICE) package. *Ann Transl Med*. 2016;4:30.
 24. Rubin DB. Using Propensity Scores to help design observational studies: application to the tobacco litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol*. 2001;2:169-88. <https://doi.org/10.1023/A:1020363010465>
 25. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25:1-21. <https://doi.org/10.1214/09-STS313>
 26. Kim JJ, Fuggle S V, Marks SD. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatr Nephrol*. 2021;36:31-40. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04393-6>

27. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012;26:428-37. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x>
28. Johnson RJ, Fuggle SV, O'Neill J, Start S, Bradley JA, Forsythe JLR, et al. Factors influencing outcome after deceased heart beating donor kidney transplantation in the united kingdom: an evidence base for a new national kidney allocation policy. *Transplantation*. 2010;89:379-86. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c90287>
29. Johnson RJ, Fuggle SV, Mumford L, Bradley JA, Forsythe JLR, Rudge CJ. A New UK 2006 National Kidney Allocation Scheme for deceased heart-beating donor kidneys. *Transplantation*. 2010;89:387-94. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c9029d>
30. ScandiaTransplant. Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program (STAMP) and Local Acceptable Mismatch Program (LAMP). Fecha de consulta: 12 de septiembre de 2023. Disponible en: http://www.scandiatransplant.org/organ-allocation/Manual_STAMP_9.1.pdf
31. The Canadian Council for Donation and Transplantation. Kidney Allocation in Canada: A Canadian Forum. Toronto; 2006. Fecha de consulta: 15 de septiembre de 2023. Disponible en: https://professionaleducation.blood.ca/sites/default/files/Kidney_Allocation_FINAL.pdf
32. Mayer G, Persijn GG. Eurotransplant kidney allocation system (ETKAS): rationale and implementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2-3. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi269>
33. The Transplantation Society of Australia and New Zealand. Clinical Guidelines for Organ Transplantation from Deceased Donors 2023. Fecha de consulta: 22 de septiembre de 2023. Disponible en: https://tsanz.com.au/storage/documents/TSANZ_Clinical_Guidelines_Version-111_13062023Final-Version.pdf
34. Cruz JP, Guerrero-Rueda WJ, Pérez ER, Lizarazo-Walteros DL, Rico-Ardila PC, Castillo AM, et al. Sistema de obtención de riñones en Colombia: un enfoque basado en la dinámica de sistemas. *Revista de Gerencia y Políticas de Salud*. 2019;18:1-26. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgps18-36.kpsc>
35. Abboud O, Abbud-Filho M, Abdramanov K, Abdulla S, Abraham G, Abueva AV, et al. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1227-31. <https://doi.org/10.2215/CJN.03320708>