



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 031-DETS-IETSI-2024
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA PRUEBA DE TIPIFICACIÓN DEL HLA
(HLA A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB2) POR PCR EN
TIEMPO REAL EN OPERATIVOS DE TRASPLANTE**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Diciembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilú Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
6. Guido Jean Pierre Bendezú Quispe - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

- Percy Hildebrando Ortiz Guerra, jefe del Servicio de Hematología y Banco de Órganos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Validez diagnóstica de la prueba de tipificación del HLA (HLA A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB2) por PCR en tiempo real en operativos de trasplante. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias; la cual fue aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 14-IETSI-ESSALUD-2024. Con la Nota N° 212-SHyBO-DPC-GADYT-GRPR-ESSALUD-2023, el Dr. Percy Ortiz Guerra, médico especialista en hematología del Servicio de Hematología y Banco de Órganos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), a través de la gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, envía al IETSI la solicitud para evaluar la inclusión al petitorio de la tecnología sanitaria: "HLA (por las siglas en inglés de *human leukocyte antigens*) tipificación molecular para operativos de trasplante". La solicitud está orientada a obtener la tipificación molecular de HLA empleando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real, que reduzca el tiempo en la obtención del resultado, comparado con la metodología de secuencia específica de oligonucleótidos (disponible actualmente en EsSalud).

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Percy Ortiz Guerra y los representantes del equipo técnico del IETSI. En la reunión, el especialista clínico resaltó que es relevante no solo disponer de los resultados de tipificación de HLA, sino también es apremiante en operativos de trasplante, disponer de esta información en el menor tiempo posible para asegurar el mejor estado del órgano sólido que se va a trasplantar, procedente de cadáver. Asimismo, señaló que no se dispone de ningún reactivo para la tipificación HLA cuyo tiempo de obtención de resultados sea menor al tiempo considerado como de "isquemia fría"¹. Adicionalmente, se consideró que la secuenciación de nueva generación es el estándar de oro para la tipificación de HLA. En cuanto a los desenlaces a evaluar, si bien la tecnología corresponde a una prueba diagnóstica cuyo desempeño diagnóstico generalmente se mide a través de la sensibilidad y especificidad, entre otros desenlaces, las pruebas de tipificación molecular no brindan únicamente un resultado dicotómico (positivo/negativo, presente/ausente, o reactivo/no reactivo), sino que brindan un perfil de HLA propio de cada paciente, cuyo resultado es altamente variable. En ese contexto, dada la variabilidad de los resultados, se considera relevante, además de la sensibilidad y especificidad, evaluar la concordancia como desenlace. Así, tomando en cuenta los argumentos brindados por

¹ En cirugía, hace referencia al enfriamiento de un tejido, órgano o parte del cuerpo después de que se ha reducido o cortado su suministro de sangre. Esto puede ocurrir mientras el órgano todavía está en el cuerpo o después de que se extrae del cuerpo si el órgano se va a utilizar para un trasplante. Fuente: National Cancer Institute (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cold-ischemia>)

los especialistas, se logró ajustar los términos de la pregunta PICO, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes en operativo de trasplante de órgano sólido
I	Prueba de tipificación del HLA (HLA A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB2) por PCR en tiempo real
C*	Prueba de tipificación del HLA-ABC genómico de alta y baja resolución por secuencia específica de oligonucleótidos Prueba de tipificación del HLA-DR HLA-DQ genómico de alta y baja resolución por secuencia específica de oligonucleótidos Prueba de tipificación del HLA por secuenciación de nueva generación
O	Concordancia Sensibilidad Especificidad Valores predictivos

*Dado que esta evaluación de tecnología sanitaria evaluará evidencia proveniente de estudios de prueba diagnóstica, los estudios a incluir deberán emplear al estándar de oro (secuenciación de nueva generación [NGS, por sus siglas en inglés]) como referencia para el análisis e interpretación de resultados de las pruebas en estudio (intervención y comparador de la PICO).

II. ASPECTOS GENERALES

Se estima que a nivel mundial, para el año 2022, se han realizado 157 494 trasplantes de órganos, de los cuales 102 090 corresponden a trasplantes de riñón, 37 346 a trasplantes de hígado, 8 988 a trasplantes de corazón, seguidos de pulmón, páncreas y colon; teniendo un incremento del 9.1 %, con respecto al 2019 (Global Observatory on Donation and Transplantation 2023).

Debido al creciente número de pacientes con requerimiento de un trasplante de órgano, el número de donantes cadavéricos ha incrementado en las últimas décadas. Sin embargo, sigue siendo insuficiente para las personas que requieren un trasplante de órgano, haciendo que las listas de espera sean cada vez más largas. Así, en Estados Unidos, el número de pacientes en lista de espera se han duplicado en la última década, observándose tendencias similares en otros países (Matas et al., 2015a; Rudge et al., 2012). Para muchas condiciones clínicas, el trasplante ofrece resultados beneficiosos respecto a otras alternativas terapéuticas. Por ejemplo, el trasplante de riñón, como tratamiento médico, presenta resultados clínicos superiores en comparación con la

diálisis (alternativa terapéutica para pacientes con falla renal), incluyendo una menor mortalidad e incidencia de eventos cardiovasculares (Tonelli et al., 2011), lo que destaca la importancia del trasplante como alternativa terapéutica y de incrementar el acceso al trasplante para pacientes con condiciones clínicas que puedan beneficiarse de esta intervención.

El complejo mayor de histocompatibilidad de los mamíferos, denominado sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), son proteínas de la superficie celular codificadas por la familia de genes ubicado en el brazo corto del cromosoma 6 y que tienen relevancia en el sistema de defensa inmunitaria (Mulley et al., 2019; Montgomery et al., 2018). Existen dos clases distintas de moléculas HLA. Los antígenos HLA de clase I son expresados en todas las células nucleadas y plaquetas, excepto en las del sistema nervioso central. Los antígenos HLA de clase II son expresados en células presentadoras de antígenos, incluyendo a los linfocitos B, células dendríticas, macrófagos, monocitos, células de Langerhans, células endoteliales y células epiteliales tímicas (Mulley et al., 2019; Montgomery et al., 2018).

La tipificación de HLA es importante para identificar la compatibilidad entre el donante y el receptor para el trasplante de órganos. Con ello, evitar el rechazo y la formación de anticuerpos contra alelos específicos de HLA en las personas que se van a someter a un trasplante. Todos los candidatos a trasplante deben ser evaluados para determinar su perfil HLA (Mulley et al., 2019). Asimismo, la información de tipificación de HLA del donante se puede combinar con el perfil de anticuerpos del candidato a trasplante para permitir evaluar una virtual compatibilidad cruzada (Chadban et al., 2020). En el trasplante de órganos sólidos, la tipificación del HLA se debe realizar mediante resolución de HLA-A, -B, -C y -DR -DQ y -DP a nivel de antígeno, acorde a lo señalado por la *Organ Procurement and Transplantation Network* y otros laboratorios (Matas et al., 2015b).

En el operativo de trasplante, proceso de donación de un órgano sólido de un cadáver a un receptor vivo, es importante considerar el concepto de isquemia fría. La isquemia fría indica el enfriamiento de un tejido, órgano o parte del cuerpo después que el suministro de sangre se ha reducido o interrumpido (Instituto Nacional del Cáncer 2023). Este proceso puede presentarse mientras el órgano todavía está en el cuerpo o después de extraerlo del cuerpo, como es el caso de los trasplantes de origen cadavérico (Instituto Nacional del Cáncer 2023). En la literatura se describe que el incremento del tiempo de isquemia fría se relaciona a peores resultados clínicos en receptores de trasplante (Ponticelli 2015; Lum et al., 2022). Por ejemplo, en receptores de trasplante de riñón, se ha descrito que el aumento del tiempo de isquemia fría se relaciona con una menor supervivencia del injerto renal en los receptores de donantes cadavéricos, así como una mayor incidencia de función retardada del injerto, no función primaria y menor supervivencia del injerto a los 10 años (Summers et al., 2013; Lum et al., 2022). En ese sentido, la tipificación de HLA del órgano a trasplantar en un operativo de

trasplante, no solo debe contemplar la metodología de la prueba sino también el tiempo en la obtención de resultados.

Actualmente, se describen distintas técnicas para la tipificación de HLA; incluyendo la tipificación por PCR en tiempo real, la evaluación por secuencia específica de oligonucleótidos, y la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés). Estas tres técnicas están basadas en el estudio del ADN. El PCR en tiempo real se describe como una alternativa útil para la tipificación de HLA debido a su bajo costo y el corto tiempo requerido para obtener el resultado (1 a 2.5 horas, aproximadamente) (Casamitjana et al., 2005; Bag DIAGNOSTICS 2024). La evaluación por secuencia específica de oligonucleótidos es un método normalmente utilizado para el estudio de la tipificación de HLA de baja resolución (resultado a nivel de antígeno, indicando solo el primer campo de la nomenclatura HLA) y que tiene como limitación requerir tiempos prolongados para la obtención de resultados (Wittig et al., 2015). Por otro lado, debido a su precisión y alto rendimiento, la NGS, también conocida como secuenciación de alto rendimiento, es considerada el estándar de oro al brindar más información referente a la histocompatibilidad del tejido u órgano a donar y del receptor (Kishore y Petrek 2018). Sin embargo, el empleo de NGS presenta limitaciones para su implementación debido a los altos costos que representan los equipos (entre 80 000 a 690 000 dólares estadounidenses), el costo de tipificación de las muestras (entre 300 a 600 dólares estadounidenses); así como el costo de los softwares de tipificación específicos de HLA y el tiempo de hasta 10 días que puede requerirse para obtener el resultado de la tipificación (Kishore y Petrek 2018).

Actualmente, en EsSalud, la tipificación de HLA se realiza mediante la secuencia específica de oligonucleótidos. El tiempo promedio para obtener el resultado de la tipificación HLA en la institución es de 2 a 3 días, dependiendo del número de muestras a analizar y de la disponibilidad de personal para realizar esta actividad. En el contexto de un operativo de trasplante, los especialistas de la institución señalan que el tiempo promedio para obtener un resultado de tipificación de HLA molecular con la metodología de secuencia específica de nucleótidos tiene un tiempo de procesamiento promedio de 6 a 8 horas. Este tiempo reducido se debe a la priorización del estudio de la tipificación, dada la urgencia del operativo de trasplante, lo que permite asignar dedicación exclusiva de un personal de laboratorio para realizar esta actividad. Sin embargo, debido al tiempo requerido para obtener el resultado de la tipificación por secuencia específica de oligonucleótidos en EsSalud, incluso en un contexto de operativo de trasplante, los especialistas consideran que la tipificación HLA por PCR en tiempo real es una alternativa útil, debido a su menor tiempo para la obtención de resultados, especialmente para los operativos de trasplante.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de un dispositivo denominado “reactivos usados para tipaje molecular”, correspondiente a un reactivo para tipificación de HLA molecular por PCR en tiempo real. El detalle de su registro por parte de la

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Información del registro sanitario

Marca y modelo	Código	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
Reactivos usados para tipaje molecular	DMDIV4876E	SISTEMAS ANALITICOS S.R.L.	ONE LAMBDA, INC	E.E.U.U.	22-03-2023 al 22-03-2028

Fuente: consulta del Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de (DIGEMID), realizada el 01 de julio de 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

Según se refiere en la solicitud de evaluación de la tecnología “tipificación molecular de HLA por PCR para operativos de trasplante”, el costo aproximado de la implementación de esta tecnología sanitaria es de S/ 800 a S/ 1000 por prueba, y se cuenta con el recurso humano capacitado para su uso.

Teniendo presente la importancia de disponer de resultados sobre la tipificación de HLA en el menor tiempo posible con miras a una mayor probabilidad de preservación del órgano sólido en operativos de trasplante, es necesario evaluar el desempeño de pruebas de tipificación de HLA que brinden resultados en un menor tiempo. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la validez diagnóstica de la prueba de tipificación de HLA (HLA A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB2) por PCR en tiempo real en operativos de trasplante.

III. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de evidencia sobre la validez diagnóstica de la prueba de tipificación de HLA por PCR en tiempo real, comparada con la prueba de tipificación de HLA-ABC genómico de alta y baja resolución, HLA-DR DQ genómico de alta y baja resolución por secuencia específica de oligonucleótidos, considerando a la prueba de secuenciación NGS como el estándar de oro para operativos de trasplante. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las plataformas web de: PubMed, Biblioteca Cochrane y LILACS. Asimismo, para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda en Google Scholar (20 primeras páginas de resultados, 10 resultados por página) y en las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo instituciones como el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRO), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

(SIGN), el *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWIG, por sus siglas en alemán) y el *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en trasplante, incluyendo a la *American Society of Transplantation* (AST) y *European Society for Organ Transplantation* (ESOT). Por último, se realizó una búsqueda en los sitios web de *ClinicalTrials.gov* y el *International Clinical Trials Registry Platform* para la identificación de estudios clínicos en curso o aún no publicados.

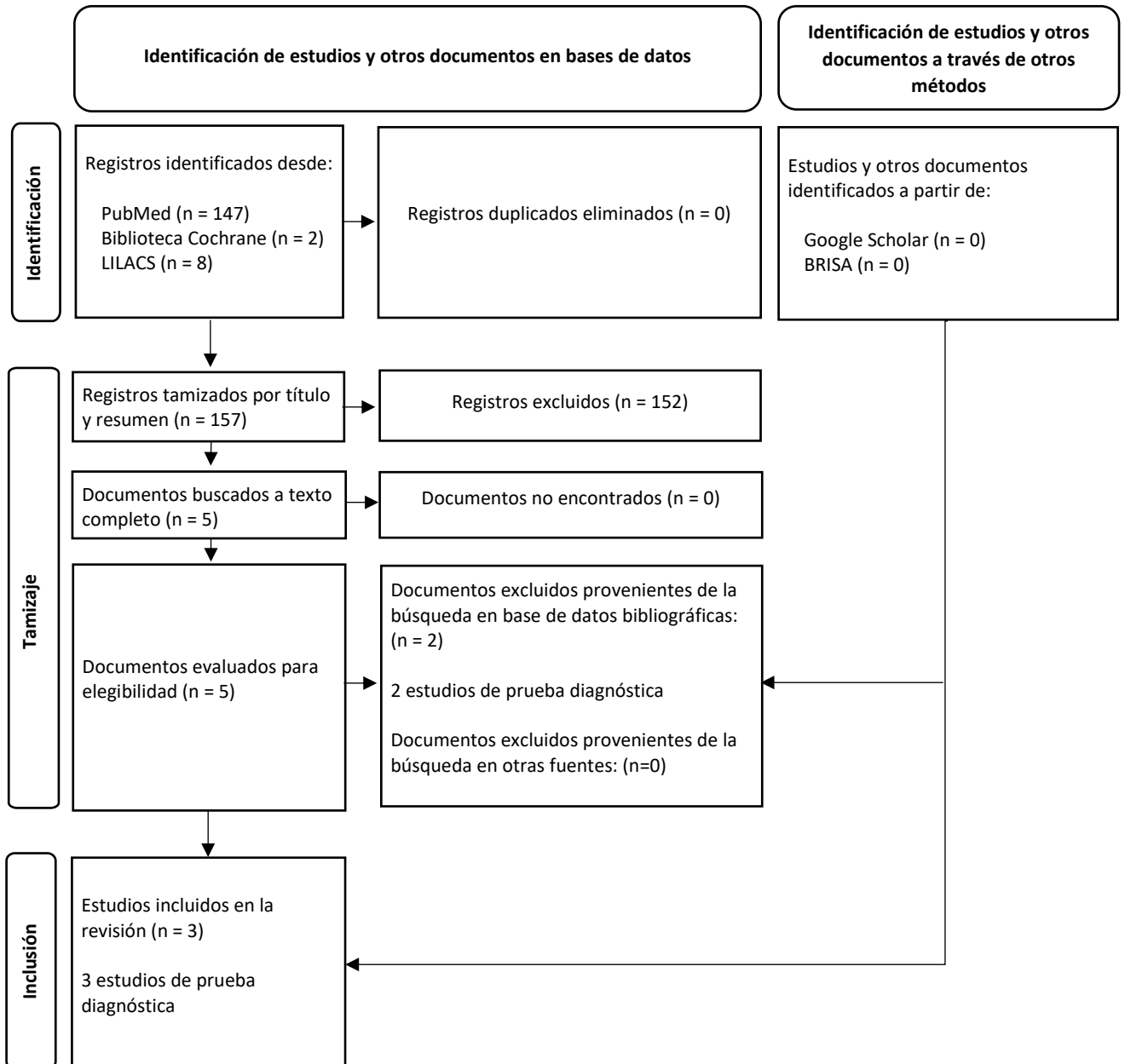
Se priorizó la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y estudios de prueba diagnóstica, que compararan el uso de la prueba de tipificación de HLA por PCR en tiempo real comparada con la prueba de tipificación de HLA por secuencia específica de oligonucleótidos, teniendo como prueba de referencia a la prueba de secuenciación NGS (estándar de oro), en la población de interés. No obstante, ante la ausencia de estudios comparativos de las pruebas de tipificación de HLA por PCR en tiempo real y secuencia específica de oligonucleótidos, se incluyeron estudios que evaluaron de manera independiente la validez diagnóstica de cada prueba comparándola con el estándar de referencia (NGS). Asimismo, se incluyeron de estudios que evaluaron el análisis de HLA en tejidos de donantes cadavéricos (operativos de trasplante). De no encontrarse este tipo de estudios, se incluyeron estudios que evaluaron HLA en tejidos de donantes vivos; dado que el procedimiento de tipificación HLA no varía según el estado del donante (vivo o muerto). Operativamente, la diferencia entre la tipificación HLA a realizar acorde al origen del tejido a donar radica en la premura del tipificado HLA en donantes cadavéricos con la intención de minimizar el daño a los tejidos a ser donados (para el trasplante de donante vivo, se dispone de un mayor tiempo para realizar el estudio de la tipificación HLA, lo que permite una mejor programación y estudio) (Zachary y Leffell 2016; Ribeiro et al., 2023). Por ello, se consideró apropiado incluir estudios de tipificación en donantes vivos.

La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material

suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultado.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia



Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71. BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

Luego de la búsqueda bibliográfica, realizada el 27 de setiembre 2024, se incluyeron tres estudios de prueba diagnóstica que evaluaron la validez diagnóstica de la prueba de tipificación de HLA por PCR en tiempo real, comparada con la secuencia específica de oligonucleótidos. Los tres estudios utilizaron la prueba de secuenciación NGS como referencia (estándar de oro) en operativos de trasplante. Por otro lado, no se identificó ninguna GPC ni ETS que abordara específicamente la población de la pregunta PICO.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En el estudio de Hiho et al., se comparó la concordancia entre el PCR en tiempo real (LinkSeq SABR) para dos alelos y el NGS (One Lambda Alltype®) en 244 donantes cadavéricos sucesivos. Se reportó una concordancia del 96.3 % entre el PCR en tiempo real y NGS. Se reportaron valores de concordancia específicas para la tipificación de HLA-A (98.4 %); HLA-B (95.1 %); HLA-C (97.7 %); HLA-DRB1 (98.0 %); HLA-DRB345 (90.2 %); HLA-DQA1 (95.6 %); HLA-DQB1 (98.4 %); HLA-DPA1 (94.1 %) y HLA-DPB1 (99.4 %) (Hiho et al., 2023). En este estudio no se reporta información respecto a los tiempos requeridos para la obtención de resultados de la tipificación con ambas metodologías.

En el estudio de Kong et al., se comparó el resultado de la tipificación obtenida por la secuencia específica de oligonucleótidos frente a la NGS (estándar de oro) para HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1 y DPB1. Se incluyeron 4 006 muestras consecutivas analizadas para la tipificación de HLA de alta resolución para trasplantes clínicos realizados en la Universidad de California, San Francisco, entre el 1 de febrero de 2017 y el 31 de julio de 2019 en el contexto de trasplante de células madre hematopoyéticas y de riñón. Se reportó una concordancia del 100 % entre los resultados de tipificación obtenida con la secuencia específica de oligonucleótidos y la NGS en los loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3, -DRB5, -DQA1, DPA1. Los autores señalan que el 100 % de concordancia se mantuvo incluso al comparar los resultados con una evaluación con otra prueba de NGS (Kong et al., 2021). En este estudio, se reporta únicamente el tiempo promedio que demandó la obtención del resultado de la tipificación HLA por NGS (4 días) y no el tiempo requerido para la prueba de secuencia específica de oligonucleótidos.

En el trabajo de Smith et al., el objetivo fue comparar la tipificación HLA entre la metodología de secuencia específica de oligonucleótidos y la NGS en cuanto a precisión, requerimiento para la ejecución de las metodologías, tiempo de respuesta y nivel de resolución para el genotipado de 11 loci HLA. Se analizaron 289 muestras de cinco laboratorios clínicos (Baylor University Medical Center, Dallas, Texas [120 muestras: órganos sólidos, n = 57; células hematopoyéticas, n = 43]; especímenes archivados con datos de tipificación históricos indicativos de posibles secuencias novedosas o alelos menos comunes, n = 20]; Baylor Scott and White Medical Center,

Temple, Texas; Servicios de laboratorio de Calgary, Calgary, Alberta; y Mayo Clinic, Phoenix, Arizona [50 muestras de receptores de trasplantes de riñón por cada institución]; y Facultad de Medicina Johns Hopkins de Baltimore, Maryland [n = 19]). Como resultados, se reportó una concordancia del 100 % para la tipificación HLA-A, B y C obtenida por secuencia específica de oligonucleótido comparado a NGS. Para HLA DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1 y DPB1, a excepción de 11 asignaciones de alelos en ocho muestras, se reportó e igual forma una concordancia total entre la tipificación HLA obtenida por secuencia específica de oligonucleótidos y NGS. Adicionalmente, el estudio señala que, para obtener los resultados finales para cada una de las pruebas, se requirió un tiempo de 2 días para la metodología de secuencia específica de nucleótidos, mientras que para NGS se requirió un tiempo de 3 días. Dado estos tiempos, los autores concluyen que ambas metodologías no serían apropiadas para la tipificación HLA debido al tiempo requerido para la obtención de resultados en un contexto clínico de premura de tiempo para la toma de decisión para la ejecución de un trasplante procedente de donante cadavérico (Smith et al., 2019).

Respecto a la evaluación de la calidad de los estudios de prueba diagnóstica incluidos (realizada con el instrumento QUADAS-2) (Whiting et al., 2011), en cuanto al Dominio 1 de este instrumento (selección de los participantes), los tres estudios identificados, describen los métodos de selección de los participantes, siendo que el enrolamiento de los participantes fue consecutivo (no aleatorio) y en la lectura crítica de los documentos, no se identificaron exclusiones inapropiadas. El instrumento QUADAS-2 señala que, en estudios de prueba diagnóstica, los diseños prospectivos con enrolamiento consecutivo o aleatorizado son preferibles; dado que otros diseños (e.g., casos y controles) introducen riesgo de sesgo de selección. Además, los diseños que permiten conocer la presencia de la condición de interés antes del enrolamiento podrían afectar (sobrestimar) la precisión de los estimados de las pruebas diagnósticas en evaluación. Por lo expuesto, los diseños empleados en los estudios incluidos en esta ETS fueron útiles para evaluar las pruebas en investigación. Si bien ninguno de los estudios incluidos presentó el flujograma de la selección de los participantes del estudio (lo cual es recomendado reportar según se describe en QUADAS-2), en los tres manuscritos se detalla la información necesaria respecto a la selección de participantes, no identificándose exclusiones inadecuadas o injustificadas de participantes en los estudios evaluados. Para el Dominio 2 de QUADAS-2 (prueba índice), para los estudios de Smith et al., y de Kong et al., se indica que la evaluación del HLA con la prueba índice y el estándar de oro se realizó en simultáneo, mientras que para el estudio de Hiho et al., la toma y análisis HLA se realizó primero con la prueba índice y posteriormente con el estándar de oro. Asimismo, en los estudios evaluados se describe información sobre el procedimiento de las pruebas en evaluación (toma de muestra, técnicas, equipos/insumos empleados). Si bien, para ninguno de los tres estudios se describe si la interpretación de los resultados de la tipificación HLA con la prueba índice fuera sin conocimiento del resultado del estándar de oro, el conocer el resultado del estándar de

oro no influirá sobre la interpretación del resultado de la prueba índice teniendo presente la metodología que sigue ambas técnicas.

Para el Dominio 3 del instrumento (prueba de referencia), en todos los estudios, se utilizó el actual estándar de oro (ie. NGS) para la tipificación de interés, por lo que se tiene certeza de que la clasificación de la condición objetivo fue correcta. Para el dominio 4 (flujo y tiempo), el intervalo de tiempo para las tomas de pruebas índice y del estándar de referencia es apropiado y todos los pacientes incluidos en los análisis tuvieron resultados del estándar de referencia. En el análisis crítico, no se identificaron motivos que hagan pensar que el flujo de pacientes de los estudios pueda haber introducido sesgo. En resumen, en el análisis crítico de los estudios incluidos como evidencia (tres estudios de prueba diagnóstica), no se identificaron mayores problemas respecto a los potenciales sesgos que pueden presentarse en estudios de prueba diagnóstica y que limiten el empleo o la interpretación de los resultados de estos estudios como evidencia en la presente evaluación.

De esta forma, la evidencia identificada para la pregunta PICO de interés, presenta resultados sobre la concordancia entre los resultados de la tipificación de HLA entre las metodologías de PCR en tiempo real o secuencia específica de oligonucleótidos, comparadas con NGS (estándar de oro). Como resultado, se reportan valores de concordancia altas entre las pruebas de PCR en tiempo real o secuencia específica de oligonucleótidos para la tipificación correcta de HLA (en su comparación con el estándar de oro [NGS]) para donación de órganos en operativos de trasplante. En la evidencia identificada, no se reportó valores de la concordancia entre los resultados de tipificación HLA por PCR en tiempo real y la secuencia específica de oligonucleótidos. Esto puede explicarse desde que, al ser la metodología NGS el estándar de oro para la tipificación de HLA, los estudios de prueba diagnóstica para la tipificación HLA presenten únicamente la concordancia entre los resultados obtenidos con las distintas pruebas índices respecto al resultado obtenido con la prueba estándar de oro. La evidencia identificada, únicamente reporta tasas de concordancia, no reportándose valores de sensibilidad, especificidad o valores predictivos. Al realizarse una tipificación HLA de una muestra no se obtiene un resultado dicotómico, si no un resultado que expresa el perfil HLA presente en el individuo (i.e., la distribución de los alelos HLA del individuo) identificado por la prueba utilizada para la tipificación. Debido a la alta variabilidad que se puede presentar entre individuos respecto al perfil HLA (razón por la que se hace el estudio de tipificación HLA para conseguir la mejor compatibilidad posible entre donante-receptor en operativos de trasplante), es que en los estudios de prueba diagnóstica para evaluar la tipificación HLA el reporte de concordancia es la medida utilizada y no otras medidas clásicamente empleadas en estudios de prueba diagnóstica como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos (utilizadas preferentemente cuando se analizan los resultados de pruebas que reportan resultados dicotómicos).

Respecto al tiempo para la obtención del resultado de la tipificación, para la prueba de PCR en tiempo real, esta metodología permitiría la obtención de resultados en un menor tiempo (aproximadamente de una a 2.5 horas (Casamitjana et al., 2005; Bag DIAGNOSTICS 2024). Este tiempo sería menor al descrito para la tipificación por secuencia específica de oligonucleótidos (tecnología disponible en EsSalud) o NGS (prueba estándar de oro). Respecto al tiempo para obtención de resultado de tipificación utilizando secuencia específica de oligonucleótidos, en EsSalud se podría obtener el resultado en 6 a 8 horas, mientras que, en el estudio de Smith et al., se indica un tiempo de 2 días para la obtención de este resultado. La diferencia en el tiempo de obtención de resultados podría explicarse por la priorización dada a la obtención del perfil HLA en EsSalud, en el contexto de operativo de trasplante (el estudio de Smith et al., no se desarrolló en el contexto de operativos de trasplante, siendo que el tiempo indicado en este estudio para la obtención del resultado de la tipificación HLA sería similar al de EsSalud para estudios en personas fuera del contexto de operativo de trasplante). En cuanto al tiempo para obtener el perfil HLA por NSG, en el estudio de Smith et al., se señala un tiempo de 3 días para la obtención de resultados, mientras que, en el estudio de Kong et al., se indica que este tiempo sería de 4 días. El tiempo de isquemia fría es un factor crítico en el trasplante de órganos, dado que afecta la viabilidad del injerto y el éxito del trasplante, el cual varía según el tipo de órgano, debido a las diferencias en su susceptibilidad al daño por la isquemia y a su capacidad de recuperación (e.g., un tiempo de isquemia fría mayor a 4h incrementa el riesgo de muerte en trasplantes de corazón) (Valero-Masa et al., 2020). Asimismo, el daño al tejido a trasplantar por la isquemia fría varía según características del donante, tales como la edad, el estado de salud, la causa de muerte, entre otros (Ghoneim et al., 2013; Pratschke et al., 1999). Por lo descrito, es prioritario realizar el operativo de trasplante en el menor tiempo disponible para lograr mejores resultados clínicos en el receptor del trasplante. Así, considerando la necesidad de disponer de pruebas que brinden resultados más rápidos para la tipificación de HLA en operativos de trasplante, y con el fin de preservar el tejido procedente de donante cadavérico, la tipificación por PCR en tiempo real podría considerarse una alternativa adecuada.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) en los operativos de trasplante, es importante disponer de la tipificación de HLA del donante cadavérico, para identificar la compatibilidad con el receptor en el menor tiempo posible dado que, a medida que avanza el tiempo, disminuye la calidad del tejido donado debido a la isquemia fría; ii) actualmente en EsSalud, se dispone de la prueba de tipificación de HLA por secuencia específica de oligonucleótidos para los operativos de trasplante. Esta prueba brinda un resultado de tipificación en un tiempo aproximado de ocho horas, por lo que no se considera adecuada para la tipificación en operativos de trasplante, tal como lo señalan algunos investigadores; iii) la evidencia procedente de los estudios identificados muestra una alta concordancia entre la prueba NGS (actual estándar de oro) y las pruebas de tipificación de HLA por PCR en tiempo real (concordancia cercana al 100 %) y por secuencia específica de oligonucleótidos (concordancia del 100 %); iv)

el tiempo requerido para la tipificación de HLA mediante la prueba de PCR en tiempo real (de 1.0 a 2.5 horas) es menor al requerido por la prueba de secuencia específica de oligonucleótidos (aproximadamente de 6h a dos o tres días) disponible en EsSalud y por la prueba NGS (tres a cuatro días según los estudios identificados), actual estándar de oro.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba la prueba de tipificación de HLA (HLA A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB2) por PCR en tiempo real en operativos de trasplante, según lo establecido en el Anexo N° 1.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bag DIAGNOSTICS. 2024. «HLA real-time PCR typing». 2024. <https://www.bag-diagnostics.com/en/hla-real-time-pcr-typing.html#:~:text=This%20complete%20gel%2Dfree%20system,in%20less%20than%2080%20minutes>.
- Casamitjana, Natàlia, Rosa Faner, Albert Santamaria, Roger Colobran, Anna Ribera, Ricardo Pujol-Borrell, Manel Juan, y Eduard Palou. 2005. «Development of a new HLA-DRB real-time PCR typing method». *Human Immunology* 66 (1): 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.08.178>.
- Chadban, Steven J., Curie Ahn, David A. Axelrod, Bethany J. Foster, Bertram L. Kasiske, Vijah Kher, Deepali Kumar, et al. 2020. «KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation». *Transplantation* 104 (4S1 Suppl 1): S11-103. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003136>.
- Ghoneim, Mohamed A., Mohamed A. Bakr, Ayman F. Refaie, Ahmed I. Akl, Ahmed A. Shokeir, Ahmed B. Shehab El-Dein, Hesham M. Ammar, Amani M. Ismail, Hussein A. Sheashaa, y Mahmoud A. El-Baz. 2013. «Factors Affecting Graft Survival among Patients Receiving Kidneys from Live Donors: A Single-Center Experience». *BioMed Research International* 2013:912413. <https://doi.org/10.1155/2013/912413>.
- Global Observatory on Donation and Transplantation. 2023. «WHO-ONT». En. <https://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/>.
- Hiho, Steven, Sue Bowman, Fiona Hudson, Lucy Sullivan, Robert Carroll, y Mary Diviney. 2023. «Impact of Assigning 2-Field HLA Alleles from Real-Time PCR on Deceased Donor Assessments and Conformance with High Resolution Alleles». *HLA* 102 (5): 570-77. <https://doi.org/10.1111/tan.15083>.
- Instituto Nacional del Cáncer. 2023. «Isquemia fría». 2023. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/isquemia-fria>.
- Kishore, Amit, y Martin Petrek. 2018. «Next-Generation Sequencing Based HLA Typing: Deciphering Immunogenetic Aspects of Sarcoidosis». *Frontiers in Genetics* 9 (octubre). <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00503>.
- Kong, Denice, Nancy Lee, Imma Donna De la Cruz, Charlyn Dames, Stalinraja Maruthamuthu, Todd Golden, y Raja Rajalingam. 2021. «Concurrent typing of

- over 4000 samples by long-range PCR amplicon-based NGS and rSSO revealed the need to verify NGS typing for *HLA* allelic dropouts». *Human Immunology* 82 (8): 581-87. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.04.008>.
- Lum, Erik L., Piyavadee Homkrailas, Basmah Abdalla, Gabriel M. Danovitch, y Suphamai Bunnapradist. 2022. «Cold Ischemia Time, Kidney Donor Profile Index, and Kidney Transplant Outcomes: A Cohort Study». *Kidney Medicine* 5 (1): 100570. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100570>.
- Matas, A. J., J. M. Smith, M. A. Skeans, B. Thompson, S. K. Gustafson, D. E. Stewart, W. S. Cherikh, et al. 2015a. «OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney». *American Journal of Transplantation*, Special Issue: OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report, 15 (enero):1-34. <https://doi.org/10.1111/ajt.13195>.
- Matas, A. J., J. M. Smith, M. A. Skeans, B. Thompson, S. K. Gustafson, D. E. Stewart, W. S. Cherikh, et al. 2015b. «OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Kidney». *American Journal of Transplantation*, Special Issue: OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report, 15 (enero):1-34. <https://doi.org/10.1111/ajt.13195>.
- Montgomery, Robert A., Vasishta S. Tatapudi, Mary S. Leffell, y Andrea A. Zachary. 2018. «HLA in Transplantation». *Nature Reviews. Nephrology* 14 (9): 558-70. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-x>.
- Mulley, William R., Fiona Hudson, Darren Lee, y Rhonda F. Holdsworth. 2019. «Tissue Typing for Kidney Transplantation for the General Nephrologist». *Nephrology (Carlton, Vic.)* 24 (10): 997-1000. <https://doi.org/10.1111/nep.13637>.
- Ponticelli, Claudio E. 2015. «The Impact of Cold Ischemia Time on Renal Transplant Outcome». *Kidney International* 87 (2): 272-75. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.359>.
- Pratschke, J., M. J. Wilhelm, M. Kusaka, M. Basker, D. K. Cooper, W. W. Hancock, y N. L. Tilney. 1999. «Brain Death and Its Influence on Donor Organ Quality and Outcome after Transplantation». *Transplantation* 67 (3): 343-48. <https://doi.org/10.1097/00007890-199902150-00001>.
- Ribeiro, Bárbara, Pedro Reis Pereira, João Oliveira, Manuela Almeida, La Salete Martins, Jorge Malheiro, Bárbara Ribeiro, et al. 2023. «Greater Impact of Living Donation Than HLA Mismatching in Short-Term Renal Allograft Survival». *Cureus* 15 (enero). <https://doi.org/10.7759/cureus.34427>.
- Rudge, C., R. Matesanz, F. L. Delmonico, y J. Chapman. 2012. «International practices of organ donation». *British Journal of Anaesthesia* 108 (enero):i48-55. <https://doi.org/10.1093/bja/aer399>.
- Smith, Anajane G., Shalini Pereira, Andrés Jaramillo, Scott T. Stoll, Faisal M. Khan, Noureddine Berka, Ahmed A. Mostafa, et al. 2019. «Comparison of Sequence-Specific Oligonucleotide Probe vs next Generation Sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 Typing: Toward Single-Pass High-Resolution HLA Typing in Support of Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplant Programs». *HLA* 94 (3): 296-306. <https://doi.org/10.1111/tan.13619>.
- Summers, Dominic M., Rachel J. Johnson, Alex Hudson, David Collett, Christopher J. Watson, y J. Andrew Bradley. 2013. «Effect of Donor Age and Cold Storage Time on Outcome in Recipients of Kidneys Donated after Circulatory Death in the UK: A Cohort Study». *Lancet (London, England)* 381 (9868): 727-34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61685-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61685-7).
- Tonelli, M., N. Wiebe, G. Knoll, A. Bello, S. Browne, D. Jadhav, S. Klarenbach, y J. Gill. 2011. «Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 11 (10): 2093-2109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>.

- Valero-Masa, María Jesús, Francisco González-Vílchez, Luis Almenar-Bonet, Maria G. Crespo-Leiro, Nicolás Manito-Lorite, Jose Manuel Sobrino-Márquez, Manuel Gómez-Bueno, et al. 2020. «Cold Ischemia >4 Hours Increases Heart Transplantation Mortality. An Analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry». *International Journal of Cardiology* 319 (noviembre):14-19. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.009>.
- Wittig, Michael, Jarl A. Anmarkrud, Jan C. Kässens, Simon Koch, Michael Forster, Eva Ellinghaus, Johannes R. Hov, et al. 2015. «Development of a high-resolution NGS-based HLA-typing and analysis pipeline». *Nucleic Acids Research* 43 (11): e70. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv184>.
- Zachary, Andrea A., y Mary S. Leffell. 2016. «HLA Mismatching Strategies for Solid Organ Transplantation – A Balancing Act». *Frontiers in Immunology* 7 (diciembre). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00575>.

VIII. ANEXO

Anexo N° 1. Condiciones de uso

Los pacientes en operativo de trasplante de órgano sólido deben cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante*.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes en operativo de trasplante de órgano sólido
Grupo etario	Todas las edades
Condición clínica del potencial donante al que se le realizará la prueba diagnóstica	Donante de órgano validado por equipo multidisciplinario para trasplante
Presentar la siguiente información en la historia clínica	Registro del resultado de la prueba de tipificación HLA del donante en la historia clínica del receptor del trasplante

*médico que forma parte del equipo multidisciplinario de trasplante

Observación: La indicación/utilización de la prueba se realizará por el laboratorio de histocompatibilidad de la IPRESS.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 27 de setiembre 2024	
Estrategia	#1 "HLA Antigens"[MeSH] OR "HLA Antigens" [tiab] OR "Human Leukocyte Antigens" [tiab] OR "HL-A Antigens" [tiab] OR "HL-A Antigens" [tiab] OR "Human Leukocyte Antigen" [tiab] OR "Leukocyte Antigens" [tiab] OR "HLA-A Antigens"[MeSH] OR "HLA-A Antigens"[tiab] OR "HLA A Antigens" [tiab] OR "HLA-A" [tiab] OR "HLA-B Antigens"[MeSH] OR "HLA-B Antigens"[tiab] OR "HLA B Antigens" [tiab] OR "HLA-B Antigen" [tiab] OR "HLA B Antigen" [tiab] OR "HLA-B" [tiab] OR "HLA-C Antigens"[MeSH] OR "HLA-C Antigens"[tiab] OR "HLA C Antigens" [tiab] OR "HLA-C" [tiab] OR "HLA-D Antigens"[MeSH] OR "HLA-D Antigens"[tiab] OR "HLA D Antigens" [tiab] OR "Human Class II Antigens" [tiab] OR "HLA-D" [tiab] OR "HLA-Dw Antigens" [tiab] OR "HLA Dw Antigens" [tiab] OR "Human Ia-Like Antigens" [tiab] OR "HLA-Dw" [tiab] OR "HLA-DR Antigens"[MeSH] OR "HLA-DR Antigens"[tiab] OR "HLA DR Antigens"[tiab] OR "HLA-DR"[tiab] OR "HLA-DQ Antigens"[MeSH] OR "HLA-DQ Antigens"[tiab] OR "HLA DQ Antigens" [tiab] OR "HLA-DS Antigens" [tiab] OR "HLA DS Antigens" [tiab] OR "HLA-DC" [tiab] OR "HLA-DC Antigens" [tiab] OR "HLA DC Antigens" [tiab] OR "HLA-MB" [tiab] OR "HLA-DS" [tiab] OR "HLA-DQ" [tiab] OR "HLA-DP Antigens"[MeSH] OR "HLA-DP Antigens"[tiab] OR "HLA DQ Antigens" [tiab] OR "HLA-DS Antigens" [tiab] OR "HLA DS Antigens" [tiab] OR "HLA-DC" [tiab] OR "HLA-DC Antigens" [tiab] OR "HLA DC Antigens" [tiab] OR "HLA-MB" [tiab] OR "HLA-DS" [tiab] OR "HLA-DQ" [tiab]	105022
	#2 "Transplants"[MeSH] OR "Transplants"[tiab] OR "Transplant"[tiab] OR "Grafts" [tiab] OR "Graft" [tiab]	512606
	#3 #1 AND #2	12897
	#4 "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[MeSH] OR "Real Time Polymerase Chain Reaction"[tiab] OR "Real-Time PCR" [tiab] OR "Real Time PCR" [tiab] OR "Real-Time PCRs" [tiab] OR "Kinetic Polymerase Chain Reaction" [tiab] OR "Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction" [tiab] OR "Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction" [tiab] OR "Quantitative Real-Time PCR" [tiab] OR "Quantitative Real Time PCR" [tiab] OR "Quantitative Real-Time PCRs" [tiab]	183295
	#5 ("oligonucleotides"[MeSH] OR oligonucleotide*[tiab] OR oligonucleotidic*[tiab] OR "SSO"[tiab]) AND ("Sequence-specific"[tiab] OR "Sequence specific" [tiab])	5116
	#6 #4 OR #5	188304
	#7 #3 AND #6	147

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 27 de setiembre 2024		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [HLA Antigens] explode all trees	904
	#2	"HLA Antigens":ti,ab,kw	332
	#3	"Human Leukocyte Antigens":ti,ab,kw	34
	#4	"HL-A Antigens":ti,ab,kw	2
	#5	"HL-A Antigens":ti,ab,kw	2
	#6	"Leukocyte Antigens":ti,ab,kw	33
	#7	MeSH descriptor: [HLA-A Antigens] explode all trees	98
	#8	"HLA-A Antigens":ti,ab,kw	48
	#9	"HLA A Antigens":ti,ab,kw	48
	#10	"HLA-A":ti,ab,kw	515
	#11	MeSH descriptor: [HLA-B Antigens] explode all trees	81
	#12	"HLA-B Antigens":ti,ab,kw	49
	#13	"HLA B Antigens":ti,ab,kw	49
	#14	"HLA-B Antigen":ti,ab,kw	11
	#15	"HLA B Antigen":ti,ab,kw	11
	#16	"HLA-B":ti,ab,kw	159
	#17	MeSH descriptor: [HLA-C Antigens] explode all trees	14
	#18	"HLA-C Antigens":ti,ab,kw	14
	#19	"HLA C Antigens":ti,ab,kw	14
	#20	"HLA-C":ti,ab,kw	49
	#21	MeSH descriptor: [HLA-D Antigens] explode all trees	496
	#22	"HLA-D Antigens":ti,ab,kw	25
	#23	"HLA D Antigens":ti,ab,kw	25
	#24	"Human Class II Antigens":ti,ab,kw	0
	#25	"HLA-D":ti,ab,kw	26
	#26	"HLA-Dw Antigens":ti,ab,kw	0
	#27	"Class II Human Antigens":ti,ab,kw	0
	#28	"Human Ia-Like Antigens":ti,ab,kw	0
	#29	"Human Immune-Associated Antigens":ti,ab,kw	0
	#30	"Human Immune-Response Antigens":ti,ab,kw	0
	#31	"HLA-Dw":ti,ab,kw	0
	#32	MeSH descriptor: [HLA-DR Antigens] explode all trees	431
	#33	"HLA-DR Antigens":ti,ab,kw	385
	#34	"HLA DR Antigens":ti,ab,kw	385
	#35	"HLA-DR":ti,ab,kw	1173
	#36	MeSH descriptor: [HLA-DQ Antigens] explode all trees	75
	#37	"HLA-DQ Antigens":ti,ab,kw	66
	#38	"HLA DQ Antigens":ti,ab,kw	66
	#39	"HLA-DS Antigens":ti,ab,kw	0
	#40	"HLA DS Antigens":ti,ab,kw	0
	#41	"HLA-DC":ti,ab,kw	0
	#42	"HLA-DC Antigens":ti,ab,kw	0
	#43	"HLA DC Antigens":ti,ab,kw	0
	#44	"HLA-LB Antigens":ti,ab,kw	0
	#45	"HLA LB Antigens":ti,ab,kw	0
	#46	"HLA-LB":ti,ab,kw	0
	#47	"HLA-MB":ti,ab,kw	0

	#48	"HLA MB Antigenes":ti,ab,kw	0
	#49	"HLA-DS":ti,ab,kw	0
	#50	"HLA-DQ":ti,ab,kw	117
	#51	MeSH descriptor: [HLA-DP Antigenes] explode all trees	10
	#52	"HLA-DP Antigenes":ti,ab,kw	6
	#53	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 (restringido a revisiones sistemáticas)	2

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 27 de setiembre 2024		
Estrategia	#1	((mh:("Antígenos HLA-A")))	405
	#2	((mh:("Trasplante")))	596
	#3	#1 AND #2 AND (db:("LILACS"))	8