



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD



HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Concordancia de la frecuencia alélica de HLA entre los pacientes en protocolo de transplante de células progenitoras hematopoyéticas y el acervo de unidades de sangre de cordón umbilical del Banco de Cordón Umbilical del CMN La Raza”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. ALICIA BRAVO ACEVEDO

ASESOR DE TESIS:

Dr. Gamaliel Benítez Arvizu

MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CONCORDANCIA DE LA FRECUENCIA ALÉLICA DE HLA ENTRE LOS
PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS
PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y EL ACERVO DE UNIDADES DE
SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DEL BANCO DE CORDÓN UMBILICAL
DEL CMN LA RAZA**

Dra. Alicia Bravo Acevedo

Residente de 3er año de Patología Clínica

Adscrita al Hospital Gaudencio González Garza, CMN La Raza.

ASESOR PRINCIPAL:

Dr. Gamaliel Benítez Arvizu

Jefe de Servicio de Jornada Acumulada

Banco Central de Sangre CMN La Raza

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

QFB. Agustín Jericó Arriaga Perea

QFB. Eva Dolores Juárez Cortés

Adscritos al servicio de HLA de Banco
Central de Sangre del CMN La Raza

V.B. Dra. María de Lourdes Gasca Leyva

Directora del Banco Central de Sangre CMN La Raza

Banco central de Sangre, CMN La Raza

Seris y Jacarandas s/n Col. La Raza Del. Azcapotzalco, Tel. 57 24 59 00 ext 24000

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

Directora de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza

DR. LUIS ALFONSO ROBLES ESPINOZA

Profesor Titular de la Especialidad en Patología Clínica

IMSS-UNAM

DR. GAMALIEL BENÍTEZ ARVIZU

Coordinador de Programas Médicos

Coordinación de Planeación de Infraestructura Médica IMSS

DRA. ALICIA BRAVO ACEVEDO

Médico Residente de tercer año de Patología Clínica

Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza

AGRADECIMIENTOS

A mis Maestros, los Químicos, Médicos y Biólogos de todos los hospitales donde aprendí sobre la vida, y de paso algo de medicina.

A mis padres, porque me dan escalones dónde pararme para ver más lejos.

A la familia que elegí, porque me honra que también me hayan elegido a mí.

A Gloria y Rosalía, porque quiero ser como ustedes cuando sea grande.

A Gama, por las galletas.

A Rojo, por el café.

A Hecatombe, por los paseos.

ÍNDICE

	Página
Resumen (español)	1
Resumen (inglés).....	2
Introducción	3
Las células progenitoras hematopoyéticas.....	4
¿Qué son las células progenitoras hematopoyéticas?	4
Obtención de células progenitoras hematopoyéticas	4
El trasplante de CPH de sangre de cordón umbilical	6
Indicaciones para un trasplante de CPH.....	6
La recolección y procesamiento de la unidad	6
El injerto y la reconstitución de la hematopoyesis	7
Factores que intervienen en el éxito de un trasplante	7
Ventajas de la sangre de cordón umbilical como fuente de CPH.....	8
Desventajas de la sangre de cordón umbilical como fuente de CPH.....	8
Los antígenos leucocitarios humanos	9
Función	10
Estructura molecular	10
Nomenclatura.....	11
La genética del HLA.....	11
El HLA como marcador poblacional.....	12
El HLA de los mexicanos	12
El rol del HLA en el trasplante	14
Recomendaciones para la realización de un trasplante de CPH.....	15
Historia.....	16
El primer trasplante de sangre de cordón	16
Avances en el trasplante de CPH	17

Experiencia en el trasplante de CPH.....	17
La experiencia mundial	17
La experiencia nacional	18
La experiencia del BCU en La Raza	18
Material y métodos	20
Resultados.....	21
Características de los pacientes en protocolo de trasplante de CPH en el BCU de La Raza.....	21
Frecuencias alélicas de HLA-A	24
Frecuencias alélicas de HLA-B	29
Frecuencias alélicas de HLA-DRB1	38
Frecuencias alélicas de HLA-DQ	44
Discusión	48
La población de La Raza: el centro del país comparado con estudios previos	48
Pacientes vs unidades en acervo	49
Conclusiones	51
Bibliografía.....	53

CONCORDANCIA DE LA FRECUENCIA ALÉLICA DE HLA ENTRE LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y EL ACERVO DEL BANCO DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DEL CMN LA RAZA

MATERIAL Y MÉTODO: Se calcularon las frecuencias alélicas de HLA-A, -B, -DRB1 y -DQ en alta resolución de los expedientes de pacientes en protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) y de las unidades del acervo del Banco de Cordón Umbilical (BCU), y se compararon con las frecuencias reportadas en la literatura para los mexicanos mestizos. Así mismo, se compararon las frecuencias alélicas de los pacientes quienes cuentan con al menos una unidad compatible y pacientes sin unidades compatibles disponibles contra las frecuencias del acervo. **RESULTADOS:** Los alelos de HLA tienen una distribución homogénea en los mestizos del centro del país, pero sus prevalencias específicas varían con respecto a las diferentes regiones de México. **CONCLUSIONES:** Debido a las características histórico-culturales de los mexicanos, poseen una gran variedad alélica que se encuentra distribuida homogéneamente en la población, por lo que el BCU de La Raza puede solventar aproximadamente 2/3 de la demanda de unidades, convirtiéndolo en un banco de cordón muy rentable comparado con otros países; no obstante es necesaria la caracterización de haplotipos por zonas geográficas definidas para lograr proveer el ideal de al menos una unidad para el 80% de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: haplotipo, HLA, frecuencia alélica, trasplante de CPH.

CORRESPONDENCE OF HLA ALELIC FREQUENCIES BETWEEN PATIENTS IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PROTOCOL AND THE STOCK OF THE UMBILICAL CORD BLOOD BANK IN CMN LA RAZA

MATERIAL AND METHODS: HLA-A, -B, -DRB1 and -DQ allelic frequencies were calculated from files of patients under hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) protocol and the units in stock in the Umbilical Cord Blood Bank (UCBB), and were compared to previously reported frequencies for Mexican mestizos. The frequencies of the patients with at least one matching unit and without matching units were compared to the ones in stock. **RESULTS:** Mestizos in central Mexico have a homogenous distribution of HLA alleles, although their specific prevalence differ from other regions of the country. **CONCLUSIONS:** Due to mexican historic and cultural characteristics, there is a great allelic variety distributed homogenously in the population, and therefore UCBB in La Raza is able to provide for 2/3 of the UCB units demand, which makes it a highly cost-effective; nevertheless, it is important to characterize haplotypes by geographic regions until an ideal 80% of demand is met.

KEY WORDS: Allelic frequency, haplotype, HLA, HSC transplant.

INTRODUCCIÓN

El IMSS inició el Programa de Cordón Umbilical hace más de 10 años como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas y no malignas, y a partir de entonces ha crecido el acervo de unidades con los más altos estándares de calidad internacional. A la fecha, puede ofrecerse una unidad compatible a casi dos tercios de los derechohabientes del IMSS. El tamaño óptimo para un banco de cordón, en el que pueda ofrecerse al menos una unidad compatible al 80% de los pacientes, depende de las características de cada población; por ejemplo, puede requerir desde 1705 unidades en Finlandia, que tiene una población genéticamente homogénea, hasta 50000 unidades en Reino Unido, con una población heterogénea¹. El banco del hospital de La Raza es muy rentable, no obstante no existe en nuestro país una caracterización satisfactoria del HLA de los mexicanos mestizos que permita calcular el tamaño idóneo del banco.

LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS?

Las células progenitoras o troncales son células inmaduras, no diferenciadas, con la capacidad de perpetuarse a través de un proceso conocido como autorrenovación, además de ser capaces de diferenciarse en células efectoras maduras de manera sostenida. La primera célula troncal del desarrollo es el cigoto. Es una célula totipotencial, es decir, puede originar un embrión y las estructuras extraembrionarias necesarias para su desarrollo, como la placenta. Conforme se divide, formará células troncales embrionarias pluripotenciales, capaces de producir células de cualquier tejido embrionario. Éstas, a su vez, mediante la diferenciación en células troncales somáticas, multipotenciales específicas de un tejido, originan linajes celulares completos².

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) fueron las primeras células troncales específicas de tejido en ser aisladas. Dan origen a todas las células efectoras funcionales del tejido sanguíneo en una estructura jerárquica que restringe su multipotencialidad progresivamente con cada división (Ver FIGURA 1 en ANEXO 1).

Las CPH constituyen la primera terapia celular con beneficio clínico real y son en la actualidad las únicas utilizadas de manera rutinaria en la clínica para reconstituir el sistema hematopoyético³.

OBTENCIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Los órganos encargados de la hematopoyesis son distintos de acuerdo a cada etapa del desarrollo. Inicialmente, las células sanguíneas se producen en el saco vitelino, posteriormente en el hígado fetal y a partir del nacimiento, en la médula ósea.

Existen tres fuentes para la extracción de CPH para fines terapéuticos que se utilizan actualmente, y cada una de ellas varía en cantidad y calidad de la

cosecha: médula ósea, movilización de sangre periférica y sangre de cordón umbilical.

La médula ósea reside en el esqueleto axial después de la infancia. Su celularidad es la razón entre el volumen de CPH y el volumen total del espacio medular (elementos estromales), y varía de acuerdo a la edad y a cada hueso. Para la obtención de una muestra, se realizan múltiples punciones, principalmente en esternón, las crestas ilíacas o epifisis tibial, con lo que se rompen los sinusoides y se obtiene una mezcla de sangre venosa con células de la médula. Para que ocurra un injerto, se requiere una concentración mínima de 1×10^6 células/Kg. de peso del receptor, y hay un riesgo moderado de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en condiciones de compatibilidad completa.

Las células hematopoyéticas circulan en el torrente sanguíneo en concentraciones mucho menores que en la médula ósea. Para su movilización desde la médula a la circulación, se administra factor estimulante de colonias de granulocitos durante seis días, y posteriormente se recolectan por medio de aféresis. La muestra obtenida puede tener 10 veces más linfocitos que la obtenida por punción medular. Se requiere, al igual que para la médula ósea, una concentración de 1×10^6 células por Kg. de peso del receptor para lograr un injerto, pero el riesgo de desarrollar EICH es muy alto, aún con un donador completamente compatible.

La sangre de cordón umbilical es de un volumen pequeño (<100 ml). Se han sugerido algunas maneras de contrarrestar esta característica y obtener mayor celularidad, por ejemplo, profundiendo la placenta luego de la recolección de la sangre del cordón, la expansión *ex vivo* de las CPH, facilitar el injerto dando a las células un tratamiento enzimático, etc.⁴; sin embargo, las células hematopoyéticas presentes tienen un alto potencial proliferativo que compensa su baja concentración, de modo que el requerimiento mínimo para lograr un injerto es de 0.1×10^6 células por Kg. de peso del receptor. Además, el riesgo de EICH es mínimo. Estas propiedades, aunadas a otras ventajas que serán mencionadas más adelante, han convertido al transplante de sangre de cordón en la primera

opción de tratamiento para algunas enfermedades con la finalidad de reconstituir la función hematopoyética, reparar estados no hematopoyéticos o sus funciones inmunológicas, entre otras^{!Error! Marcador no definido.,35,5.}

EL TRASPLANTE DE CPH DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

INDICACIONES PARA UN TRASPLANTE DE CPH

Aunque las indicaciones son muy variadas, las principales son: inmunodeficiencias (la enfermedad de Wiskott-Aldrich, por ejemplo), enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple, Púrpura trombocitopénica inmune, entre otras), falla medular heredada (como la anemia de Fanconi) o adquirida (como la aplasia medular), hemoglobinopatías (talasemias y drepanocitosis, principalmente), enfermedades malignas hematológicas, como leucemias linfoideas y mieloides (la principal indicación en nuestro medio), y algunas no hematológicas, como cáncer de mama.

LA RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA UNIDAD

Después del nacimiento del producto y antes del alumbramiento, se pinza el cordón umbilical y se le realiza antisepsia para prevenir contaminación con agentes infecciosos. Se punciona el cordón para permitir el flujo libre por gravedad hacia la bolsa de recolección estéril, con 35 ml de solución anticoagulante citrato-fosfato-dextrosa (CPD). El almacenamiento y transporte de la unidad debe ser de 18-26 °C, propiamente identificada, para ser luego pesada y evaluada dentro de las siguientes 24 horas. Se documentan la cuenta de células nucleadas totales y de células progenitoras (que se caracterizan por presentar el marcador CD34+) y se les realiza cultivo bacteriano. Entonces la unidad es tratada con un criopreservante (dimetilsulfóxido) y almacenada en nitrógeno líquido a <150 °C^{5,6}.

EL INJERTO Y LA RECONSTITUCIÓN DE LA HEMATOPOYESIS

Después de la infusión de una unidad de sangre de cordón, las células hematopoyéticas migran a los sitios de hematopoyesis, ocupan un nicho en un sinusoides y comienzan a replicarse. Este proceso, llamado “homing” depende de interacciones con moléculas de adhesión específicas. El inicio de la recuperación hematológica tarda aproximadamente 21 días para la sangre proveniente de cordón umbilical y continúa durante el primer año postrasplante, cuando se restauran los niveles de inmunoglobulinas⁵.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL ÉXITO DE UN TRASPLANTE

a) Características de la unidad.

Las características del donador afectan la manera en que se desarrolla el sistema inmune en el receptor, por ejemplo, al transferir memoria inmunológica para antígenos virales -en particular CMV, VZV, VHS y VEB-; por otra parte, la concentración de células T reguladoras del donador está directamente relacionada con el desarrollo de enfermedad injerto contra huésped aguda.

La composición y dosis de algunos tipos de células de la unidad a trasplantar influyen en el resultado del procedimiento, su capacidad de injerto, la enfermedad injerto contra huésped e injerto contra leucemia. De la dosis células CD34+ depende la probabilidad de injerto e influye además en el riesgo de recaída. La depleción de linfocitos T modifica la recuperación inmune postrasplante, disminuyendo la EICH, pero aumentando el riesgo de infección y recaída.

b) Características del paciente.

Los pacientes jóvenes toleran los efectos de los regímenes de acondicionamiento y el EICH que pacientes mayores, y tienen sistemas inmunes relativamente inmaduros con timos funcionales que pueden capacitar a las células pre-tímicas derivadas del donador para hacerlas totalmente tolerantes al huésped. En

pacientes mayores de edad el timo está atrofiado, por lo que la regeneración tímica postrasplante es más lenta e incompleta. La mortalidad asociada a trasplante aumenta progresivamente con cada década de vida, pero se incrementa sustancialmente entre la segunda y la tercera década.

El trasplante suele ser la última opción de tratamiento que reciben los pacientes, y su éxito depende de la enfermedad de base, de su progresión y de las secuelas de tratamientos previos. Los pacientes con enfermedades malignas tienen mayor mortalidad y también un riesgo elevado de recaída. Finalmente, el intervalo entre el diagnóstico y el trasplante es el determinante principal de la supervivencia.

VENTAJAS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL COMO FUENTE DE CPH

Las principales ventajas para el uso de sangre de cordón umbilical, como fuente de células progenitoras son:

- 1) La relativa facilidad para recolectarlas
- 2) La probabilidad disminuida de transmitir enfermedades infecciosas, particularmente CMV y VEB
- 3) La ausencia de riesgos para los donadores
- 4) La capacidad de almacenarlas en estado de congelación, una vez evaluadas y tipificadas para el HLA, disponibles para su uso inmediato⁷
- 5) La extensión del acervo de donadores, debido a la tolerancia de 1-2 de 6 alelos incompatibles
- 6) Menor incidencia y severidad de EICH aguda y crónica
- 7) Mayor frecuencia de haplotipos raros, comparado con registros de médula ósea, debido a la facilidad para trabajar con minorías étnicas⁸.

DESVENTAJAS DE LA SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL COMO FUENTE DE CPH

Entre las desventajas de esta fuente, comparado con médula ósea o sangre periférica movilizada se encuentran:

- 1) Menor número de células progenitoras hematopoyéticas

- 2) Aumento en el riesgo de falla de injerto
- 3) Reconstitución inmune retrasada

LOS ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés, Major Histocompatibility Complex) es un conjunto de genes que dan lugar a estructuras altamente polimórficas de la superficie celular, en las cuales reside la identidad inmunológica de cada individuo y su capacidad para distinguir lo extraño de lo propio. Está localizado en el cromosoma 6 y contiene aproximadamente 200 genes a lo largo de 3.5 millones de pares de bases (Ver FIGURA 2 del ANEXO 1). El MHC humano es llamado HLA, Antígenos Leucocitarios Humanos, por sus siglas en inglés. Se distinguen en él tres clases de genes:

- Clase I. Son expresados por casi todas las células somáticas, aunque el nivel de expresión varía dependiendo del tejido. Hay tres loci principales, denominados A, B y C. Presentan péptidos citosólicos a los linfocitos T citotóxicos (CD8+). Los antígenos de síntesis endógena que presentan pueden ser, por ejemplo, proteínas víricas en una célula infectada o proteínas mutantes en células tumorales (Ver FIGURA 3 en ANEXO 1).
- Clase II. Se expresan en células presentadoras de antígeno, un subgrupo de células inmunitarias que incluye células B, células T activadas, macrófagos, células dendríticas así como epiteliales del timo. Los tres loci principales se denominan DQ, DR, y DP. Presentan a los linfocitos T cooperadores (CD4+) antígenos provenientes de bacterias o de otras proteínas que han sido fagocitadas por la célula en el proceso de vigilancia inmune. De este modo, iniciar la respuesta inmune general, y sólo necesita estar presente en células inmunológicamente activas (Ver FIGURA 4 en ANEXO 1).
- Clase III. Contiene genes responsables del complemento, hormonas y procesamiento intracelular de péptidos.

FUNCIÓN

El MHC se descubrió durante el estudio del rechazo a transplante⁹. Se reconoció por su función en la activación de la respuesta de linfocitos T contra el tejido injertado. Ahora se sabe que el rol esencial de las moléculas del MHC consiste en el autorreconocimiento y la defensa contra microorganismos. Su estructura tridimensional da lugar a un surco donde se acoplan antígenos, principalmente péptidos, procesados previamente por la célula para ser presentados a los linfocitos T, mecanismo que inicia la respuesta inmune adaptativa¹⁰.

Los linfocitos T reconocen antígenos extraños, pero también moléculas MHC alogénicas. Este es el principal impedimento para el transplante de órganos, incluido el de células progenitoras¹¹. La respuesta que desencadenan pueden tener consecuencias variables, como rechazo al injerto, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), etc.

ESTRUCTURA MOLECULAR

Los genes HLA de clase I codifican una glicoproteína de superficie con tres dominios llamados alfa 1, 2 y 3, asociados no covalentemente con la beta-2 microglobulina. Los genes HLA de clase II codifican dos glicoproteínas de dos dominios cada una, llamadas alfa y beta (Ver FIGURA 5 del ANEXO 1).

Cada molécula de HLA difiere ligeramente una de otra en su secuencia de aminoácidos, lo que causa una estructura tridimensional distinta en el surco de unión del péptido (Ver FIGURA 6 del ANEXO 1). En el surco de unión a péptido hay bolsillos de unión distribuidos a lo largo del surco. Dos o tres de estos son particularmente críticos para la determinación de qué péptido une la molécula, porque las cadenas que embonan en ellos sirven como anclas para los péptidos. Los residuos que bordean los bolsillos se codifican en segmentos definidos por alelos individuales de HLA. Así es como los genes del MHC determinan la

respuesta inmunológica con gran especificidad y precisión (Ver FIGURA 7 del ANEXO 1).

NOMENCLATURA

De acuerdo al Comité para la nomenclatura de factores del HLA de la OMS, la manera de referirse a cada alelo es, en primer lugar, con la letra del loci. En el caso de los genes de clase I, A, B, o C. Para los genes de clase II, D, seguida de otra letra para designar la familia (P, Q o R) y otra para designar la cadena (A o B). En seguida, un asterisco, y posteriormente, con números arábigos, la familia de alelo en los primeros dos dígitos (que generalmente corresponde al antígeno serológico); el tercero y cuarto dígito se asigna en el orden en que se han determinado las secuencias¹².

Los alelos cuyos números difieren en los primeros 4 dígitos, deben diferir en una o dos sustituciones de nucleótidos, lo que cambia su secuencia de aminoácidos y por lo tanto la proteína¹³.

LA GENÉTICA DEL HLA

Los genes del HLA tienen características particulares. La más llamativa es su alto polimorfismo. En la carrera armamentista entre un individuo y los patógenos con que debe enfrentarse a lo largo de su vida, evolucionó lo que los biólogos llaman “una máquina de Darwin”¹⁴, un sistema dentro de otro sistema con un algoritmo evolutivo propio, que por sí solo desarrolla la variabilidad necesaria para reconocer cualquier péptido extraño, en un ambiente de microorganismos potencialmente patógenos que varían su identidad antigénica continuamente.

La consecuencia de un polimorfismo tan extremo es que el acervo o “pool” genético para algunos locus es de más de 250 alelos diferentes, lo que confiere a una población la variabilidad suficiente para enfrentar enfermedades. La frecuencia con que se presentan los alelos es específica de una población, por lo que su análisis es muy útil para describir fenotipos inmunológicos relacionados

con autoinmunidad, trasplante e infección, pero también para estudios antropológicos, como se mencionará más adelante.

Otra característica del HLA es su herencia por haplotipos. Un haplotipo es el conjunto de alelos de HLA presente en cada cromosoma. Cada padre hereda un “paquete” de genes, y se expresan de forma codominante en la descendencia. Cabe mencionar que si bien dos individuos con los mismos alelos HLA tienen el mismo haplotipo, no necesariamente contienen secuencias idénticas a través del MHC¹⁵ (Ver FIGURA 8 en ANEXO 1).

Finalmente, hay un postulado básico de la herencia mendeliana que no aplica en el HLA: la segregación independiente. En el HLA, los alelos en locus diferentes se heredan juntos más frecuentemente de lo que sería esperado en sus frecuencias respectivas, lo cual se denomina desequilibrio de ligamiento (LD). Debido a esto, ciertas combinaciones de antígenos HLA de clase I, II y III se heredan juntas más frecuentemente de lo que se esperaría¹⁶.

EL HLA COMO MARCADOR POBLACIONAL

El polimorfismo es específico de población, por lo que es muy importante para estudios antropológicos. Las poblaciones con frecuencias de HLA similares claramente derivan de un origen común. A pesar de la extensa diversidad observada en estudios poblacionales, sólo una porción de los alelos de HLA y haplotipos ocurren en frecuencias razonables, debido a la influencia de la selección natural, de la deriva génica en poblaciones fragmentadas o aisladas¹⁷ y de la interacción con el medio ambiente¹⁸.

EL HLA DE LOS MEXICANOS

En México, la dinámica poblacional es diferente en cada zona geográfica, debido a los distintos componentes ancestrales y a sus condiciones demográficas. En la época prehispánica, la población estaba concentrada en mesoamérica, el centro y sur del país, y mostraba gran variabilidad somática. Se calcula que los primeros

pobladores del continente llegaron hace 30 000 - 40 000 mil años, con oleadas de migraciones posteriores (México se considera de afiliación principalmente asiática, en contraste con los europeos y africanos que llegaron al continente americano después de Colón). De este modo, las fuerzas evolutivas originaron gran diversidad de pueblos mesoamericanos durante 1000 años antes de la conquista. Los europeos que llegaron al continente provenían principalmente de españoles (Castilla, Andalucía y Extremadura) y portugueses de clases sociales inferiores, que tienen un trasfondo histórico y genético que incluye fenicios, griegos, romanos, visigodos, árabes y judíos. Los conquistadores diezmaron la población nativa con guerras y epidemias entre 1545 y 1548, pero también se mezclaron con indígenas y esclavos africanos. Con el descubrimiento de yacimientos de plata y rumores de ciudades de oro, prosiguieron con la conquista del norte del país. El mestizaje continuó hasta originar en la actualidad una población muy diversa, mestiza en el 80% (a nivel nacional)¹⁹, pero relativamente homogénea²⁰, compuesta *grosso modo* por un tercio de genes de origen caucásico, un tercio de origen amerindio y un tercio de origen negro y asiático. Esta proporción varía de acuerdo a la zona geográfica que se estudie; los genes de origen africano son más prevalentes en zonas costeras, tales como Guerrero y Veracruz, estados que eran el principal punto de entrada de esclavos africanos durante la colonia. Los mestizos de Yucatán, por su parte, difieren del resto de la población, ya que su origen amerindio característico es maya, una etnia relativamente distante de otros grupos mesoamericanos, con diferencias culturales e históricas. En el norte del país, estados como Sonora y Zacatecas tienen mayor proporción de genes europeos (caucásicos), mientras que tienen una prevalencia homogénea en el centro del país. La contribución de genes amerindios es también homogénea en el centro del país, aunque disminuye al norte y aumenta hacia el sur, en estados como Guerrero y Oaxaca. Los genes de origen asiático se presentan en menor pero igual proporción en todos los mestizos²¹.

EL ROL DEL HLA EN EL TRASPLANTE

La dosis celular y la disparidad de HLA son factores importantes pero independientes asociados con el resultado de un trasplante. Ambos factores interaccionan mutuamente en el injerto y otros resultados. También intervienen otros factores, como el diagnóstico, pues de él depende del estado inicial de la médula ósea; si ha recibido quimioterapia o inmunosupresores; regímenes de condicionamiento; transfusiones previas y comorbilidades, por mencionar algunos^{22, 23}.

El número de incompatibilidades de HLA incrementan proporcionalmente el retardo en el injerto, la mortalidad relacionada a trasplante y la incidencia de EICH grado III – IV, aunque por otro lado, disminuye la recurrencia en leucemia aguda. Existe una disminución en la supervivencia del trasplante de 9-10% por cada incompatibilidad a nivel alélico, comparada con un trasplante totalmente compatible. El riesgo relativo para una sola incompatibilidad es similar al asociado con características de base del paciente, como edad, raza o CMV, y es probable que las incompatibilidades de HLA tengan un efecto independiente de las condiciones del paciente. Así, se ha demostrado la necesidad para la tipificación de alta resolución para HLA-A, -B, -C y DRB1. Sin embargo, no todas las incompatibilidades son fatales; en ciertas circunstancias, algunas incompatibilidades pueden ser toleradas o permisivas. Esto podría deberse a las diferencias a nivel de aminoácido o de epítipo²⁴. La mayoría de los trasplantes reportados son compatibles a nivel de antígeno para HLA-A y -B y a nivel de alelo para HLA-DRB1. Conforme se afina la metodología de la evaluación de histocompatibilidad, se han determinado los loci genéticos críticos para regular respuestas aloinmunes entre donador y receptor en este tipo de trasplante²⁵. El examen de los riesgos relativos para cada locus sugiere que una sola incompatibilidad para HLA-A o HLA-DRB1 es menos tolerada que las de HLA-B o -C, con un riesgo relativo de 1.18. HLA-DRB1 se asocia además a incremento significativo de EICH agudo²⁶. Es decir, que si no se dispone de un donador completamente compatible, debe buscarse uno con una sola incompatibilidad en

HLA-B, que parece ser mejor tolerada que una sola incompatibilidad en HLA-A o – DRB1. No se han encontrado diferencias significativas para la incompatibilidad de HLA-DQB1²⁷. Se ha demostrado que no se asocia a la supervivencia²⁸ y por tal razón no se considera importante en la selección de unidad (sin embargo, su adición a una o dos incompatibilidades en otros alelos tiene un pequeño efecto adverso, aunque estadísticamente insignificante, por lo que su compatibilidad debe ser favorecida igual que para otros loci).

- Compatibles: sin incompatibilidades identificadas en 4 loci o compatibilidad de alelos en HLA –A, B y DRB1. Supervivencia a 5 años de 54.1%
- Parcialmente compatibles: un solo locus no compatible o datos faltantes de HLA. Supervivencia a 5 años de 43.7%
- No compatibles: 2 o más alelos o antígenos no compatibles. Supervivencia a 5 años de 33.4%

La calidad de la compatibilidad donador-receptor puede modificar el rechazo al injerto y EICH así como protección contra recaída neoplásica y la probabilidad de supervivencia a largo plazo. El impacto de la compatibilidad en HLA tiene un efecto más profundo en la mortalidad postransplante temprana debida a falla de injerto, EICH o infección que en el postransplante tardío (5 años), debida a recaída y EICH crónico, por lo que es probablemente menos afectada por la incompatibilidad de HLA^{29, 30, 31}.

RECOMENDACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE UN TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Las recomendaciones actuales son elegir:

1. En enfermedades malignas, se deben seleccionar unidades con ≤ 2 disparidades en HLA y $\geq 2.5 \times 10^7$ CN/kg³² o $\geq 2 \times 10^5$ CD34⁺ /kg.
2. En enfermedades no malignas, donde el riesgo de rechazo es mayor, la dosis debe incrementarse a 5×10^7 CN/kg³³, evitando unidades con $< 3.5 \times 10^7$ CN/kg y dos o más incompatibilidades en HLA. Si no hay una unidad

con estas características, buscar dos unidades con un total combinado de $\geq 3 \times 10^7$ CN/kg y no más de una diferencia entre las dos unidades y el paciente.

Dos unidades incrementan la tasa de injerto, da más efecto injerto contra huésped y menos recaídas. Sin embargo, a largo plazo sólo una unidad se injerta. No se han identificado las variables que influyan significativamente en la predominancia de una unidad.

HISTORIA

EL PRIMER TRANSPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN.

Era 1951 cuando Lorenz demostró la propiedad hematopoyética de un trasplante de médula ósea en ratones radiados, pero fue hasta 1968 que se reportó el primer caso exitoso de un trasplante hematopoyético alogénico en humano. En 1974, Knudtzon reportó la presencia de CPH en sangre de cordón umbilical. En la década de los 80, el doctor Broxmeyer de la Universidad de Indiana, en EU, analizó sistemáticamente el número de células precursoras hematopoyéticas presentes en la sangre de cordón umbilical con el propósito de utilizarlas para reconstituir el sistema hematopoyético en humanos. Sin embargo, el primer trasplante de sangre de cordón umbilical fue realizado en 1988 por la doctora E. Gluckman, del Hospital Saint Louis, en Francia, en un paciente con anemia de Fanconi. El éxito de este primer experimento abrió el camino a un nuevo campo terapéutico, y mostró que en un solo cordón umbilical hay suficientes células hematopoyéticas para reconstituir el sistema de un huésped; que la sangre puede ser colectada sin ningún daño al recién nacido, y que puede ser criopreservada y transplantada a un huésped mieloabrido después de descongelarse, sin perder su capacidad regenerativa³⁴.

AVANCES EN EL TRANSPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Desde ese primer trasplante, se han realizado más de 20,000 alrededor del mundo, y el conocimiento respecto a la terapia celular y la medicina regenerativa ha crecido exponencialmente. El progreso en este campo llevó rápidamente al refinamiento de las técnicas para procesamiento, preservación y administración de células progenitoras, al mejoramiento de los regímenes de acondicionamiento para los pacientes y al desarrollo de bancos de cordón umbilical, así como a redes internacionales que facilitarían la búsqueda de unidades. En 1998 se creó el grupo Netcord, con la finalidad de establecer buenas prácticas en el procesamiento y almacenamiento de las unidades, mejorar la calidad de los implantes, estandarizar los criterios de excelencia a escala internacional y establecer procedimientos para la acreditación de bancos de sangre³⁵.

EXPERIENCIA EN EL TRANSPLANTE DE CPH

LA EXPERIENCIA MUNDIAL

El trasplante de células progenitoras es un ejemplo de medicina altamente especializada y de alto costo, ya que requiere infraestructura significativa y una red de especialistas médicos en diversos campos.

Por una parte, Eurocord, la red europea que norma y avala a los equipos de trasplante de células progenitoras, realizó estudios comparando diversas fuentes de células progenitoras hematopoyéticas, demostrando que la EICH se reduce con el uso de sangre de cordón umbilical, y que ésta puede usarse con las mismas indicaciones que otras fuentes, tanto para niños como para adultos. Estos estudios han sentado las bases para el desarrollo de bancos de sangre de cordón umbilical, de modo que para el 2008 se registraron más trasplantes de donadores no relacionados que familiares^{35, 36}.

Con la finalidad de aumentar el número de equipos de trasplante alrededor del mundo, y la necesidad de una perspectiva global para trasplantes de células, tejidos y órganos, se formó la Red mundial para el trasplante de sangre y médula ósea (WBMT) para recolectar datos de trasplantes de células progenitoras a nivel global. En la primera encuesta global, participaron 1327 equipos de 71 países distintos, que se dividieron en 4 regiones: América, Asia, Europa y África. Un total de 50 417 trasplantes fueron reportados para el 2006, de los cuales 43% fueron alogénicos. La principal indicación fueron desórdenes linfoproliferativos (54.5%), leucemias (33.8%), tumores sólidos (5.8%), desórdenes no malignos (5.1%) y otros. Actualmente, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es una terapia aceptada mundialmente, aunque las necesidades y prioridades cambian de acuerdo a cada región. Por otro lado, es claro que la tasa de trasplantes es mayor en países con mayor inversión en salud, mayor ingreso neto per capita y mayor cantidad equipos de trasplante por cada millón de habitantes, por lo que la disponibilidad de recursos, el apoyo gubernamental y el acceso a un centro de trasplante determina la actividad regional de trasplantes de células progenitoras³⁷.

LA EXPERIENCIA NACIONAL

Aunque la experiencia nacional es incipiente, se cuenta con 4 bancos públicos de importancia en el país: Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, CMN La Raza, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica³⁸.

LA EXPERIENCIA DEL BCU EN LA RAZA

El Banco de cordón umbilical del CMN La Raza inició actividades en enero del 2005. La recolección y el procesamiento de las unidades se realiza de acuerdo a los procedimientos descritos y aprobados internacionalmente, y son aprobados por el Comité de Ética e Investigación Médica del IMSS.

Durante los 5 años posteriores al establecimiento del BCU, se almacenaron 589 unidades, que representan poco más de la mitad de las unidades recolectadas. El resto de ellas no alcanzaron los criterios de calidad establecidos por el banco. En promedio, se recolectaron en ese periodo 118 unidades por año.

En ese lapso, se realizaron 36 trasplantes en 4 hospitales distintos, principalmente a pacientes con leucemia aguda (72%) y falla medular (14%), menores de 18 años y con un peso menor a 40 kg. El tratamiento de los pacientes y el régimen de acondicionamiento pretransplante se realizó de acuerdo a protocolos bien establecidos institucionalmente. Las unidades se seleccionaron basados en la cuenta total de células nucleadas y el HLA del receptor y la unidad, todos con compatibilidad de 4/6, 5/6 y 6/6^{39, 40}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, comparativo y abierto. Se incluyeron todos los pacientes que han solicitado unidades de sangre de cordón umbilical al BCU del CMN La Raza con tipificación completa de HLA (HLA –A, -B, -DR y –DQ), es decir, con los primeros 4 dígitos de la determinación del alelo por medio de PCR de alta resolución (n=322), y todas las unidades criopreservadas en el bioarchivo de BCU con tipificación de HLA de alta resolución (n=654). Se calculó también el número de unidades que comparten al menos 4 alelos con los alelos del paciente, y los alelos que tienen en común el paciente y su unidad, a partir de 3/6 hasta 6/6.

Se conformó una base de datos a partir del HLA de las unidades del acervo y de los expedientes del área clínica de BSCU de los cuales se tomaron los alelos de HLA-A, -B, -DRB1 y –DQ; sexo, edad y diagnóstico para fines de caracterizar a la población; número de unidades compatibles, si las hay, y sus respectivos alelos.

La estadística realizada es descriptiva, condensando los datos en forma de tablas y gráficas. La información se presenta separada por locus. En una primera parte, se describen las frecuencias alélicas de los pacientes en protocolo de trasplante de CPH y de las unidades del acervo, y se comparan con las frecuencias reportadas en la literatura. En la segunda parte, se comparan las frecuencias de los pacientes con al menos una unidad compatible y de los pacientes sin unidades compatibles contra las de las unidades en acervo. Finalmente, se calcularon las magnitudes de la diferencia entre estos tres grupos.

El Programa de Cordón Umbilical es un programa institucional que cuenta con aprobación del comité de ética y del comité de trasplantes para la recolección de unidades y la realización de trasplantes, y ambos procesos cuentan con previo consentimiento informado. Dado que sólo se realiza análisis de los datos del programa, se cumplen los requisitos de la Ley General de Salud y de la declaración de Helsinki enmendada en Octubre 2008.

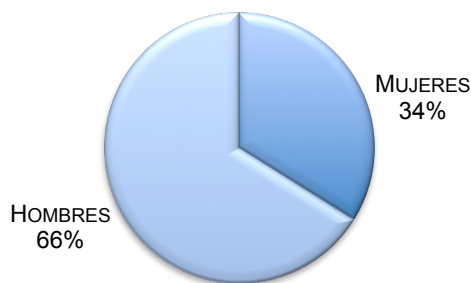
RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE DE CPH EN EL BANCO DE CORDÓN UMBILICAL DE LA RAZA

El Banco de cordón umbilical en CMN La Raza inició actividades en el 2005. Desde entonces hasta el 2012, 322 pacientes a nivel nacional han solicitado una unidad disponible para trasplante de CPH.

De esta población de pacientes, casi dos tercios son hombres y el tercio restante, mujeres (GRÁFICA 1).

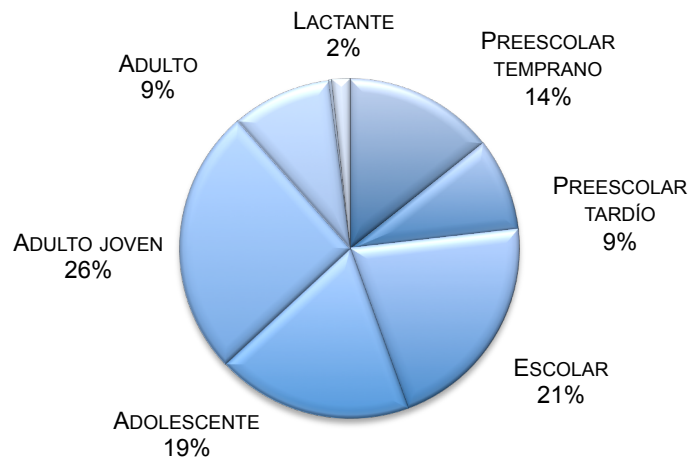
GRÁFICA 1. PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE POR SEXO



Es una población predominantemente joven, siendo el 65% de ellos menores de 20 años (GRÁFICA 2). Las leucemias son la principal indicación para la realización de un trasplante de sangre de cordón, y en nuestra población representan un 67% (GRÁFICA 3). La leucemia linfoblástica aguda constituye 76% de las leucemias diagnosticadas en menores de 15 años, con mayor incidencia entre los 2 y 6 años de edad, lo que explica que 23% de los pacientes sean de edad preescolar. La leucemia mieloide ocupa el segundo lugar de las leucemias agudas en niños y el primer lugar en adultos, y es la segunda indicación más frecuente en la población total de los pacientes en La Raza. La menor proporción de pacientes adultos se explica principalmente por razón de su masa corporal, lo cual es un obstáculo importante para el trasplante de progenitoras provenientes de cordón umbilical

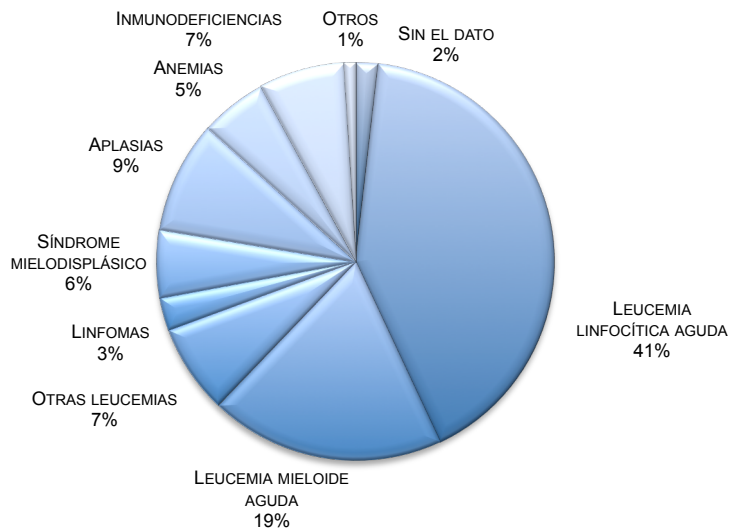
debido a su escaso volumen, a pesar del uso de doble cordón. En pacientes adultos o aún niños grandes, se prefiere obtener las CPH de otras fuentes. Por otra parte, la epidemiología de enfermedades hematológicas cambia conforme se estudian distintos grupos etáreos. Finalmente, enfermedades congénitas se detectan a edades más tempranas y son tratadas principalmente en niños.

GRÁFICA 2. PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE POR GRUPO DE EDAD



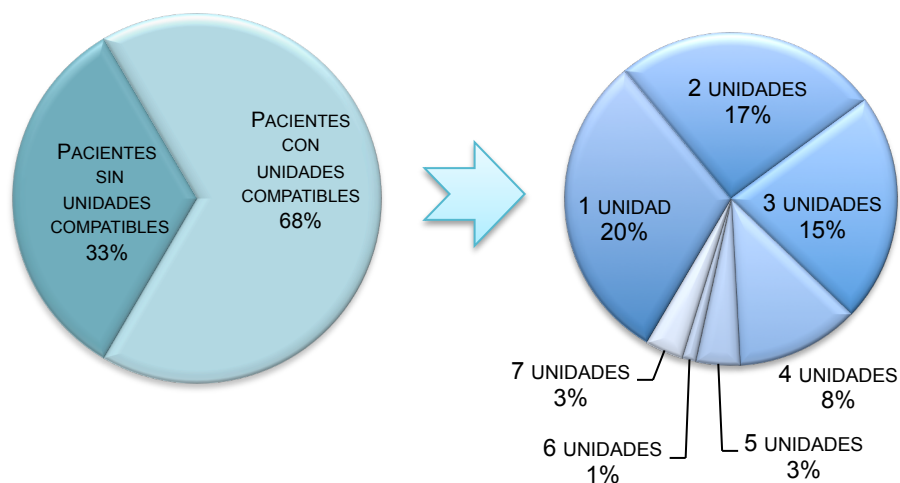
En las aplasias (9%) se incluyen la aplasia pura de serie roja, anemia aplásica, falla medular, aplasia medular severa y anemia diseritropoyética. Dentro de las anemias (5%) se incluyen la anemia de Fanconi, talasemias, drepanocitosis y hemoglobinuria paroxística nocturna. Las inmunodeficiencias diagnosticadas en los pacientes (7%) son Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia combinada severa, neutropenia grave congénita, agamaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, deficiencia de células NK, adrenoleucodistrofia y síndrome de Griscelli. Finalmente, se clasifican en “otros” (1%) la osteopetrosis, el tumor de Willms y el sarcoma granulocítico.

GRÁFICA 3. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE



El acervo de unidades en Banco ha podido satisfacer la demanda de unidades para el 68% de los pacientes, con compatibilidades entre 4/6 y 6/6, al menos con una unidad y en algunos casos hasta 7 unidades. El 33% de los pacientes no encuentran una unidad compatible (GRÁFICA 4).

GRÁFICA 4. UNIDADES COMPATIBLES PARA LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTES



FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-A

TABLA 1. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-A REPORTADAS EN LA LITERATURA

Alelo	Guadalajara ^a 2n=206	Mexicano-americanos ^b 2n=1106	Unidades del acervo de cordón 2n=1308	Pacientes en protocolo de trasplante 2n=644
0101	(14) 6.80	(91) 8.20	(68) 5.20	(26) 4.04
0103	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0114	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0201	(48) 23.20	(219) 19.80	(451) 34.48	(232) 36.02
0202	(1) 0.49	(5) 0.50	(0) 0.00	(0) 0.00
0203	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0204	(1) 0.49	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0205	(0) 0.00	(16) 1.40	(1) 0.08	(0) 0.00
0206	(0) 0.00	(74) 6.70	(7) 0.46	(4) 0.62
0220	(3) 1.46	(2) 0.20	(1) 0.08	(0) 0.00

0221	(1) 0.49	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0222	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
0224	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
0250	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(3) 0.47
0258	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
0285	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0287	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(1) 0.16
0294	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0297	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
0301	(7) 3.40	(75) 6.80	(56) 4.28	(19) 2.95
0302	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(1) 0.16
0308	(2) 0.97	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0309	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.31
0312	(1) 0.49	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0343	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0801	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
1101	(7) 3.40	(46) 4.20	(45) 3.44	(16) 2.48
1106	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
2301	(1) 0.49	(25) 2.30	(29) 2.22	(12) 1.86
2303	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
2314	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
2402	(34) 16.50	(162) 14.60	(197) 15.06	(92) 14.29
2403	(0) 0.00	(1) 0.10	(1) 0.08	(0) 0.00
2407	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
2411	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
2414	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
2417	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
2423	(0) 0.00	(0) 0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
2425	(0) 0.00	(1) 0.10	(0) 0.00	(0) 0.00
2444	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
2501	(1) 0.49	(14) 1.30	(9) 0.69	(4) 0.62
2601	(5) 2.43	(27) 2.40	(23) 1.76	(18) 2.80
2607	(1) 0.49	(0) 0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
2608	(0) 0.00	(2) 0.20	(1) 0.08	(0) 0.00
2619	(0) 0.00	(0) 0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
2901	(13) 6.31	(0) 0.00	(36) 2.75	(18) 2.80
2902	(1) 0.49	(38) 3.40	(3) 0.23	(0) 0.00
3001	(1) 0.49	(19) 1.70	(48) 3.67	(27) 4.19
3002	(10) 4.85	(31) 2.80	(1) 0.08	(0) 0.00

3003	(0)	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
3004	(1)	0.49	(2)	0.20	(0)	0.00	(0)	0.00
3010	(0)	0.00	(1)	0.10	(0)	0.00	(0)	0.00
3101	(17)	8.25	(65)	5.90	(86)	6.57	(36)	5.59
3102	(0)	0.00	(2)	0.20	(0)	0.00	(0)	0.00
3107	(0)	0.00	(0)	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
3109	(0)	0.00	(1)	0.10	(0)	0.00	(0)	0.00
3117	(0)	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
3201	(2)	0.97	(32)	2.90	(9)	0.69	(9)	1.40
3301	(1)	0.49	(29)	2.60	(24)	1.83	(15)	2.33
3303	(3)	1.46	(8)	0.70	(2)	0.15	(0)	0.00
3319	(0)	0.00	(0)	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
3401	(1)	0.49	(1)	0.10	(0)	0.00	(3)	0.47
3402	(0)	0.00	(1)	0.10	(1)	0.08	(0)	0.00
3601	(1)	0.49	(4)	0.40	(3)	0.23	(0)	0.00
6601	(1)	0.49	(5)	0.50	(1)	0.08	(0)	0.00
6602	(0)	0.00	(1)	0.10	(2)	0.15	(0)	0.00
6801	(8)	3.89	(41)	3.70	(151)	11.54	(82)	12.73
6802	(10)	4.85	(19)	1.70	(6)	0.46	(2)	0.31
6803	(8)	3.89	(26)	2.40	(12)	0.92	(4)	0.62
6805	(0)	0.00	(3)	0.30	(8)	0.61	(7)	1.09
6806	(0)	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
6808	(1)	0.49	(0)	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00
6901	(0)	0.00	(4)	0.40	(2)	0.15	(1)	0.16
7401	(0)	0.00	(5)	0.50	(2)	0.15	(2)	0.31
8001	(0)	0.00	(2)	0.20	(0)	0.00	(0)	0.00

Frecuencias expresadas en porcentaje. Entre paréntesis, el número de casos.

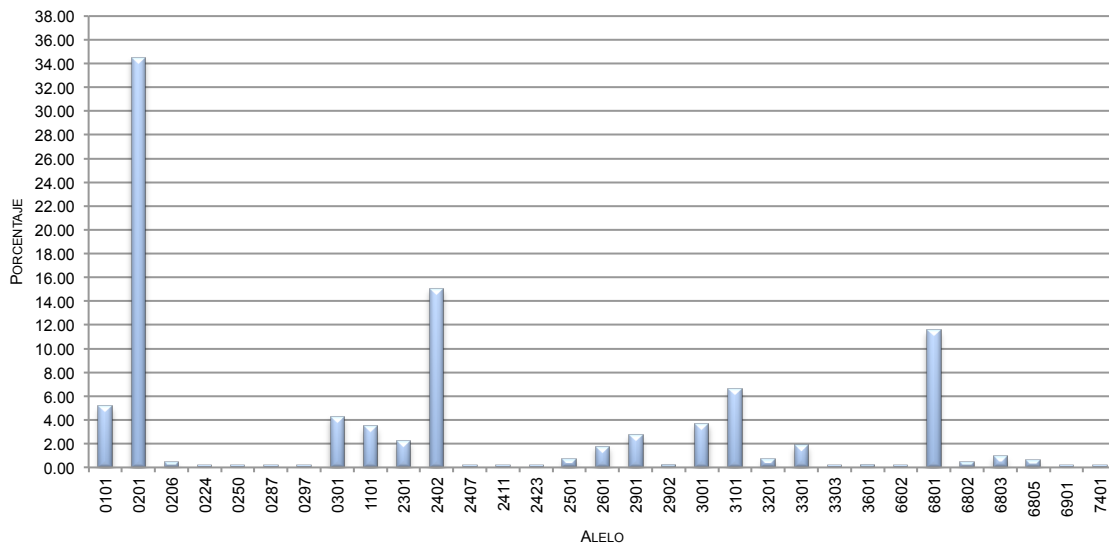
^a Leal, C.A. Mendoza-Carrera, F. Rivas, F. Rodríguez-Reynoso, S. Portilla de Buen, E. HLA-A and HLA-B allele frequencies in a mestizo population from Guadalajara, México, determined by sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2005;66: 666-673

^b Kiltz, W. Gragert, L. Maiers, M. Tu, B. Lazaro, A. Yang, R. Et al. Four-locus high resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue Antigens* 2009;74: 508-513

TABLA 2. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-A EN LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE Y EN EL ACERVO DE UNIDADES

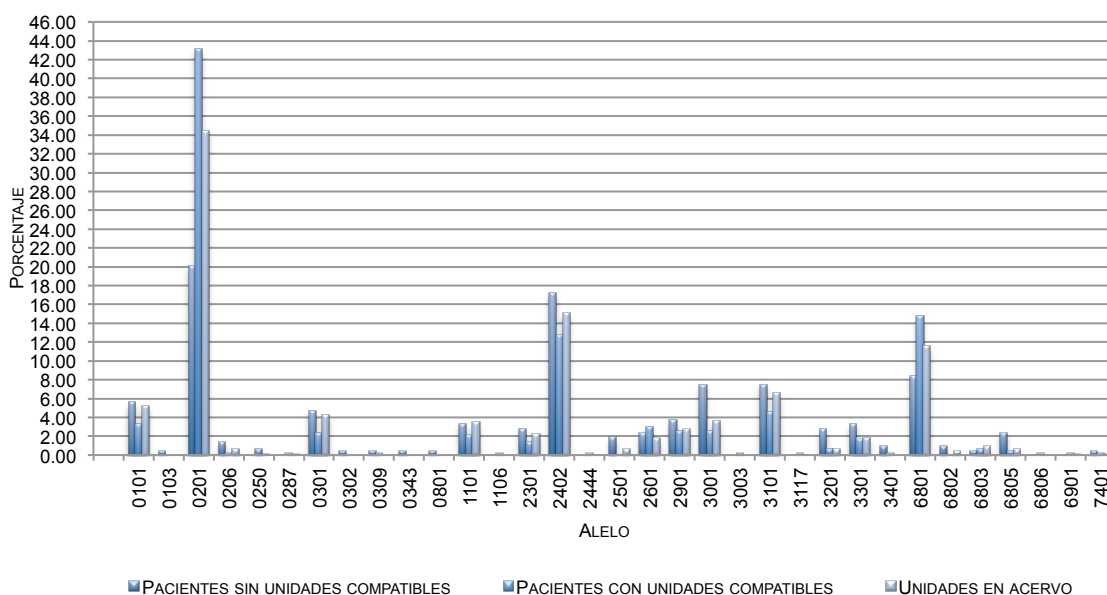
Alelo	Pacientes con unidad disponible 2n= 214	Pacientes sin unidad disponible 2n= 430	Unidades del acervo de cordón 2n= 1308
0101	(12) 5.61	(14) 3.23	(68) 5.20
0103	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0201	(43) 20.09	(187) 43.09	(451) 34.48
0206	(3) 1.40	(1) 0.23	(7) 0.70
0250	(0) 0.00	(3) 0.69	(2) 0.15
0287	(0) 0.00	(1) 0.23	(2) 0.15
0301	(10) 4.67	(10) 2.30	(56) 4.28
0302	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0309	(1) 0.47	(1) 0.23	(0) 0.00
0343	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0801	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
1101	(7) 3.27	(9) 2.07	(45) 3.44
1106	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
2301	(6) 2.80	(6) 1.38	(29) 2.22
2402	(37) 17.29	(55) 12.67	(197) 15.06
2444	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
2501	(4) 1.87	(0) 0.00	(9) 0.69
2601	(5) 2.34	(13) 3.00	(23) 1.76
2901	(8) 3.74	(11) 2.53	(36) 2.75
3001	(16) 7.48	(11) 2.53	(48) 3.67
3003	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
3101	(16) 7.48	(20) 4.61	(86) 6.57
3117	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
3201	(6) 2.80	(3) 0.69	(9) 0.69
3301	(7) 3.27	(8) 1.84	(24) 1.83
3401	(2) 0.93	(1) 0.23	(0) 0.00
6801	(18) 8.41	(64) 14.75	(151) 11.54
6802	(2) 0.93	(0) 0.00	(6) 0.46
6803	(1) 0.47	(3) 0.69	(12) 0.92
6805	(5) 2.34	(2) 0.46	(8) 0.61
6806	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
6901	(0) 0.00	(1) 0.23	(2) 0.15
7401	(1) 0.47	(1) 0.23	(2) 0.15

GRÁFICA 5. FRECUENCIA DE ALELOS HLA-A MÁS COMUNES EN EL ACERVO DE UNIDADES DE LA RAZA



Los alelos HLA A más comunes en la población mexicana (TABLA 1), son A*0101, 0201, 0206, 0301, 2402, 2901, 3101 y 6801. De entre éstos, A*6801 se reporta con mayor frecuencia en la población de La Raza (GRÁFICA 5) (11.54% en las unidades del acervo y 12.73% en los pacientes) comparada con la reportada en los estudios de Guadalajara⁴¹ y mexicanos-americanos⁴² (3.89% y 3.70%, respectivamente). Por el contrario, los alelos A*0206 y 0301 son más frecuentes en el estudio de mexicanos-americanos (6.7% y 6.8%) contra la población de La Raza, <1% para A*0206 y para A*0301 de 4.28% en el acervo y 2.95% en pacientes. Los alelos 2301, 3001, 3201, 3301 y 6805 tienen mayores frecuencias en la población de La Raza que en la reportada por Leal et al y Kiltz et al.

GRÁFICA 6. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA- A ENTRE PACIENTES Y ACERVO DE UNIDADES



En cuanto a los pacientes en protocolo de transplante (TABLA 2, GRÁFICA 6), los alelos HLA A más comunes son 0101, 2402, 3001, 3101 y 6801, y coincide también con los más frecuentes en el acervo. Existe una diferencia en la frecuencia con que se presentan en los pacientes que encuentran unidades disponibles para transplante y los que no encuentran unidades, siendo el alelo A*6801 el único que es más común en pacientes sin unidades disponibles (14.75%), con una frecuencia de 11.54% en el acervo.

FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-B

TABLA 3. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-B REPORTADAS EN LA LITERATURA

Alelo	Guadalajara ^a 2n=206	Mexicano-americanos ^b 2n=1106	Mestizos mexicanos vs 5 continentes ^c n=41	Unidades del acervo de cordón 2n=1308	Pacientes en protocolo de trasplante 2n=644
0702	(10) 4.85	(55) 5.00	4.90	(49) 3.75	(28) 4.35

0704	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0705	(0) 0.00	(3) 0.30	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0707	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0719	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0733	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(5) 0.38	(6) 0.93
0750	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0751	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(4) 0.31	(0) 0.00
0801	(3) 1.46	(45) 4.10	2.40	(30) 2.29	(9) 1.40
0813	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.40
0823	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
0826	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(1) 0.16
1132	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(4) 0.31	(0) 0.00
1301	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(9) 0.69	(6) 0.93
1302	(1) 0.49	(14) 1.30	2.40	(6) 0.46	(1) 0.16
1401	(2) 0.97	(6) 0.50	1.20	(9) 0.69	(4) 0.62
1402	(16) 7.77	(52) 4.70	4.90	(40) 3.06	(27) 4.19
1501	(9) 4.37	(39) 3.50	3.70	(72) 5.50	(38) 5.90
1502	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
1503	(2) 0.97	(10) 0.90	1.20	(13) 0.99	(4) 0.62
1505	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(5) 0.38	(3) 0.47
1507	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
1508	(0) 0.00	(0) 0.00	2.40	(0) 0.00	(0) 0.00
1509	(1) 0.49	(3) 0.30	2.40	(0) 0.00	(0) 0.00
1510	(1) 0.49	(5) 0.50	2.40	(7) 0.54	(3) 0.47
1511	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.31
1513	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
1515	(4) 1.94	(8) 0.70	2.40	(9) 0.69	(1) 0.16
1516	(0) 0.00	(3) 0.30	0.00	(1) 0.08	(2) 0.31
1517	(1) 0.49	(6) 0.50	0.00	(6) 0.46	(6) 0.93
1518	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
1524	(0) 0.00	(0) 0.00	1.20	(0) 0.00	(0) 0.00
1530	(0) 0.00	(5) 0.50	0.00	(3) 0.23	(0) 0.00
1535	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
1539	(0) 0.00	(2) 0.20	1.20	(1) 0.08	(0) 0.00
1548	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(2) 0.15	(1) 0.16
1569	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
1570	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
1801	(11) 5.34	(51) 4.60	6.10	(29) 2.22	(15) 2.33
1807	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00

1812	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.31
2702	(1) 0.49	(1) 0.10	1.20	(2) 0.15	(0) 0.00
2703	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(11) 0.84	(9) 1.40
2704	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
2705	(6) 2.91	(24) 2.20	1.20	(1) 0.08	(1) 0.16
2729	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
2739	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
3501	(20) 9.71	(75) 6.80	7.30	(193) 14.76	(94) 14.60
3502	(6) 2.91	(20) 1.80	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3503	(1) 0.49	(10) 0.90	0.00	(4) 0.31	(3) 0.47
3505	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(18) 1.38	(4) 0.62
3506	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3508	(0) 0.00	(10) 0.90	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
3510	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(5) 0.38	(0) 0.00
3512	(10) 4.85	(25) 2.30	6.10	(17) 1.30	(0) 0.00
3514	(1) 0.49	(3) 0.30	0.00	(6) 0.46	(0) 0.00
3516	(0) 0.00	(0) 0.00	1.20	(0) 0.00	(0) 0.00
3517	(4) 1.94	(15) 1.40	2.40	(8) 0.61	(0) 0.00
3519	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3520	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(8) 0.61	(2) 0.31
3525	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.31
3528	(2) 0.97	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3536	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3537	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3543	(2) 0.97	(4) 0.40	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
3550	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3551	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
3552	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3563	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3701	(0) 0.00	(4) 0.40	2.40	(5) 0.38	(1) 0.16
3702	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3712	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3801	(3) 1.46	(26) 2.40	1.20	(12) 0.92	(10) 1.55
3810	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(2) 0.15	(4) 0.62
3901	(2) 0.97	(12) 1.10	0.00	(82) 6.27	(57) 8.85
3902	(1) 0.49	(6) 0.50	1.20	(21) 1.61	(21) 3.26
3903	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.31
3905	(5) 2.43	(41) 3.70	4.90	(31) 2.37	(0) 0.00
3906	(4) 1.94	(33) 3.00	0.00	(60) 4.59	(17) 2.64

3908	(0) 0.00	(4) 0.40	1.20	(1) 0.08	(1) 0.16
3910	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
3913	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(3) 0.23	(3) 0.47
3919	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(6) 1.00
3932	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3933	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
3937	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
3950	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4001	(1) 0.49	(18) 1.60	0.00	(11) 0.84	(6) 0.93
4002	(16) 7.77	(74) 6.70	3.70	(87) 6.65	(35) 5.43
4003	(0) 0.00	(0) 0.00	1.20	(0) 0.00	(0) 0.00
4005	(1) 0.49	(5) 0.50	1.20	(12) 0.92	(7) 1.09
4006	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4008	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(9) 0.69	(3) 0.47
4011	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(1) 0.08	(2) 0.31
4012	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(2) 0.15	(1) 0.16
4014	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4016	(1) 0.49	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
4020	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4027	(1) 0.49	(4) 0.40	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
4038	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4040	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4051	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(4) 0.31	(0) 0.00
4093	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(1) 0.16
4101	(1) 0.49	(13) 1.20	1.20	(13) 0.99	(9) 1.40
4102	(0) 0.00	(4) 0.40	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
4201	(1) 0.49	(5) 0.50	0.00	(1) 0.08	(3) 0.47
4204	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4402	(0) 0.00	(34) 3.10	0.00	(67) 5.12	(24) 3.80
4403	(5) 2.43	(44) 4.00	2.40	(13) 0.99	(1) 0.16
4404	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
4405	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
4408	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4409	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(2) 0.15	(0) 0.00
4415	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4429	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4430	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4437	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4446	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(2) 0.31

4455	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4501	(3) 1.46	(20) 1.80	0.00	(17) 1.30	(9) 1.40
4502	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4504	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4701	(2) 0.97	(2) 0.20	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4801	(4) 1.94	(34) 3.10	3.60	(50) 3.82	(21) 3.26
4802	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4803	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4806	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4807	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
4808	(1) 0.49	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
4901	(5) 2.43	(20) 1.80	1.20	(29) 2.22	(9) 1.40
4902	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(2) 0.31
4903	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(3) 0.23	(0) 0.00
5001	(3) 1.46	(16) 1.40	0.00	(11) 0.84	(4) 0.62
5002	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5101	(10) 4.85	(59) 5.30	4.90	(55) 4.20	(23) 3.57
5102	(3) 1.46	(10) 0.90	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5104	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
5107	(0) 0.00	(0) 0.00	1.20	(0) 0.00	(0) 0.00
5108	(0) 0.00	(1) 0.10	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
5109	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
5110	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
5113	(1) 0.49	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5114	(0) 0.00	(2) 0.20	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5117	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
5145	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
5201	(6) 2.91	(21) 1.90	4.90	(39) 2.98	(29) 4.50
5202	(0) 0.00	(8) 0.70	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5206	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(3) 0.47
5210	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
5301	(6) 2.91	(17) 1.50	0.00	(11) 0.84	(5) 0.78
5406	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(1) 0.08	(0) 0.00
5501	(2) 0.97	(8) 0.70	2.40	(7) 0.54	(2) 0.31
5601	(0) 0.00	(4) 0.40	0.00	(2) 0.15	(1) 0.16
5602	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
5701	(1) 0.49	(22) 2.00	1.20	(10) 0.76	(5) 0.78
5703	(0) 0.00	(4) 0.40	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
5705	(0) 0.00	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(2) 0.31

5708	(0)	0.00	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
5709	(0)	0.00	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
5801	(2)	0.97	(10)	0.90	0.00	(11)	0.84	(1)	0.16
5802	(0)	0.00	(5)	0.50	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
7301	(0)	0.00	(2)	0.20	0.00	(0)	0.00	(2)	0.31
7801	(0)	0.00	(1)	0.10	1.20	(2)	0.15	(1)	0.16
7803	(0)	0.00	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(6)	0.93
7805	(1)	0.49	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00
8101	(0)	0.00	(2)	0.20	0.00	(1)	0.08	(2)	0.31
8201	(0)	0.00	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00

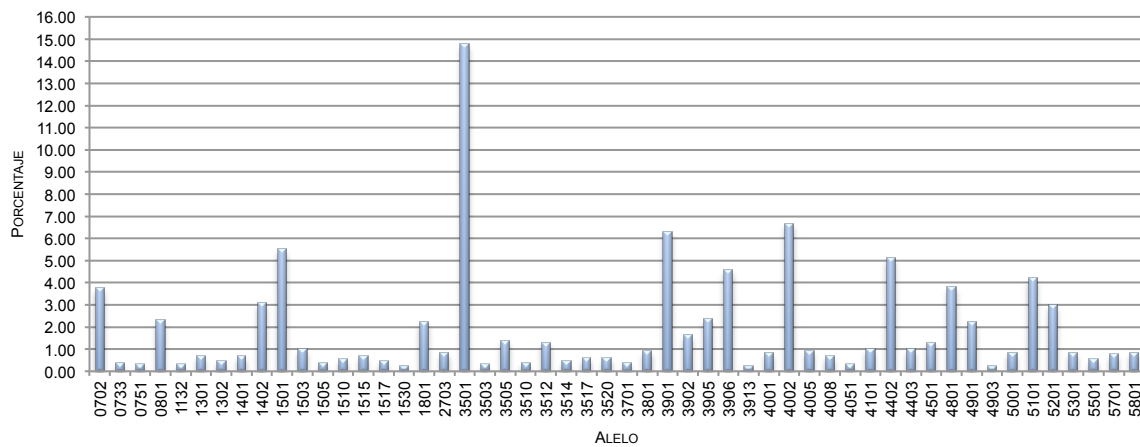
Frecuencias expresadas en porcentaje. Entre paréntesis, el número de casos.

^a Leal, C.A. Mendoza-Carrera, F. Rivas, F. Rodríguez-Reynoso, S. Portilla de Buen, E. HLA-A and HLA-B allele frequencies in a mestizo population from Guadalajara, México, determined by sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2005;66: 666-673

^b Kiltz, W. Gragert, L. Maiers, M. Tu, B. Lazaro, A. Yang, R. Et al. Four-locus high resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue Antigens* 2009;74: 508-513

^c Williams, F. Meenagh, A. Darke, C. Acosta, A. Daar, AS. Gorodezky, C. Et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Human Immunology*. 2001;62: 645-650

GRÁFICA 7. FRECUENCIA DE LOS ALELOS HLA-B MÁS PREVALENTES EN EL ACERVO DE UNIDADES



HLA B es sumamente polimórfico (TABLA 3, GRÁFICA 7). En el estudio de Leal et. al, se reportan 31 alelos distintos, en Kiltz et al, 44; en Williams et al⁴³, 38. En nuestra población se diferencian 90 alelos en pacientes y 108 en el acervo de unidades.

No obstante, todos concuerdan en el alelo más común para los mestizos mexicanos: B*3501, con 9.71% en Guadalajara, 6.8% en mexicanos americanos, 7.3% en mestizos mexicanos, 14.76% en banco de cordón y 14.6% en pacientes. En nuestro Banco de Sangre, le sigue en frecuencia B*3901, con 6.27% en unidades y 8.85% en pacientes, pero muy pobre representación en otros estudios; B*4002, con 6.65% y 5.43% en nuestra población, y 7.77%, 6.7% y 3.7% reportada. B*1501 tiene una frecuencia de 5.5% y 5.9% en La Raza, similar a 4.36, 3.5 y 3.7 en los otros estudios. B*4402 es otro alelo que se recolectó con frecuencia de 5.12% y se presenta en 3.8% en pacientes, pero no se reporta en dos de los estudios.

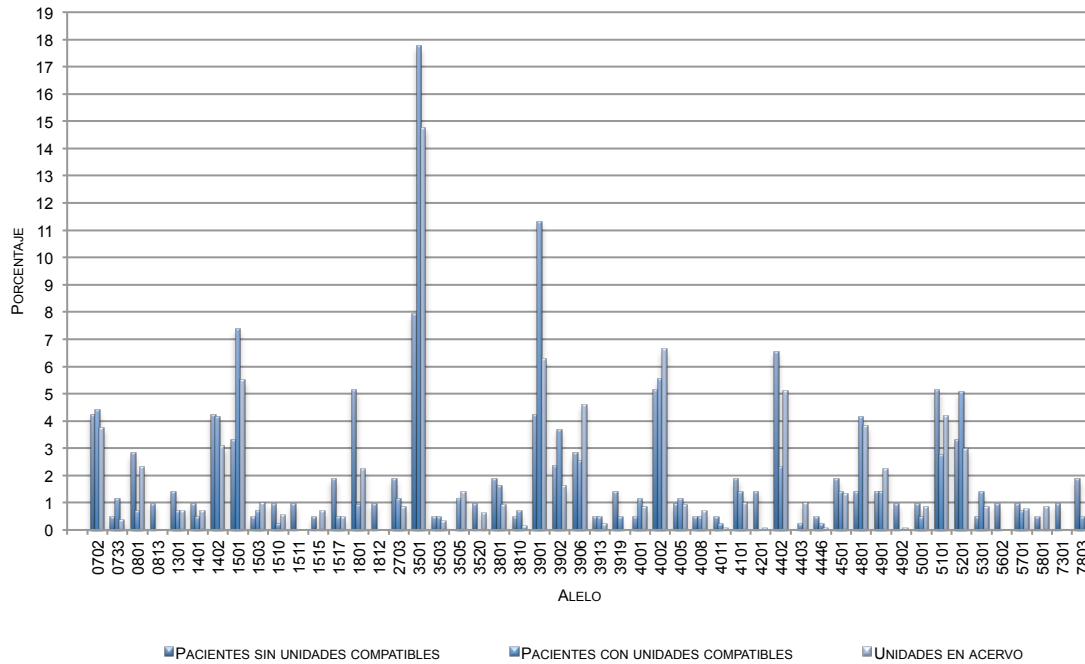
TABLA 4. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-B EN LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE Y EN EL ACERVO DE UNIDADES

Alelo	Pacientes sin unidades disponibles 2n= 214	Pacientes con unidades disponibles 2n=430	Unidades del acervo de cordón 2n= 1308
0702	(19) 4.38	(9) 4.21	(49) 3.75
0719	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
0733	(5) 1.15	(1) 0.47	(5) 0.38
0750	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
0801	(3) 0.69	(6) 2.80	(30) 2.29
0813	(0) 0.00	(2) 0.93	(0) 0.00
0826	(1) 0.23	(0) 0.00	(1) 0.08
1301	(3) 0.69	(3) 1.40	(9) 0.69
1302	(0) 0.00	(1) 0.47	(6) 0.46
1401	(2) 0.46	(2) 0.93	(9) 0.69
1402	(18) 4.15	(9) 4.21	(40) 3.06
1501	(32) 7.37	(7) 3.27	(72) 5.50
1503	(3) 0.69	(1) 0.47	(13) 0.99
1505	(2) 0.46	(1) 0.47	(5) 0.38
1510	(1) 0.23	(2) 0.93	(7) 0.54
1511	(0) 0.00	(2) 0.93	(0) 0.00
1515	(0) 0.00	(1) 0.47	(9) 0.69
1516	(2) 0.46	(0) 0.00	(1) 0.08
1517	(2) 0.46	(4) 1.87	(6) 0.46
1548	(1) 0.23	(0) 0.00	(2) 0.15
1801	(4) 0.92	(11) 5.14	(29) 2.22

1812	(0)	0.00	(2)	0.93	(0)	0.00
2703	(5)	1.15	(4)	1.87	(11)	0.84
2705	(1)	0.23	(0)	0.00	(1)	0.08
2729	(0)	0.00	(1)	0.47	(0)	0.00
3501	(77)	17.74	(17)	7.94	(193)	14.76
3503	(2)	0.46	(1)	0.47	(4)	0.31
3505	(5)	1.15	(0)	0.00	(18)	1.38
3519	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
3520	(0)	0.00	(2)	0.93	(8)	0.61
3525	(2)	0.46	(0)	0.00	(0)	0.00
3536	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
3537	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
3550	(0)	0.00	(1)	0.47	(0)	0.00
3701	(1)	0.23	(0)	0.00	(5)	0.38
3702	(0)	0.00	(1)	0.47	(0)	0.00
3712	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
3801	(7)	1.61	(4)	1.87	(12)	0.92
3810	(3)	0.69	(1)	0.47	(2)	0.15
3901	(49)	11.29	(9)	4.21	(82)	6.27
3902	(16)	3.69	(5)	2.34	(21)	1.61
3903	(2)	0.46	(0)	0.00	(0)	0.00
3906	(11)	2.53	(6)	2.80	(60)	4.59
3913	(2)	0.46	(1)	0.47	(3)	0.23
3919	(2)	0.46	(3)	1.40	(0)	0.00
3933	(0)	0.00	(1)	0.47	(0)	0.00
3950	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
4001	(5)	1.15	(1)	0.47	(11)	0.84
4002	(24)	5.53	(11)	5.14	(87)	6.65
4005	(5)	1.15	(2)	0.93	(12)	0.92
4008	(2)	0.46	(1)	0.47	(9)	0.69
4011	(1)	0.23	(1)	0.47	(1)	0.08
4012	(0)	0.00	(1)	0.47	(2)	0.15
4014	(0)	0.00	(1)	0.47	(0)	0.00
4020	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
4038	(1)	0.23	(0)	0.00	(0)	0.00
4093	(1)	0.23	(0)	0.00	(1)	0.08
4101	(6)	1.38	(4)	1.87	(13)	0.99
4201	(0)	0.00	(3)	1.40	(1)	0.08
4402	(10)	2.30	(14)	6.54	(67)	5.12

4403	(1) 0.23	(0) 0.00	(13) 0.99
4408	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
4429	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
4437	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
4446	(1) 0.23	(1) 0.47	(1) 0.08
4501	(6) 1.38	(4) 1.87	(17) 1.30
4502	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
4801	(18) 4.15	(3) 1.40	(50) 3.82
4802	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
4806	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
4807	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
4901	(6) 1.38	(3) 1.40	(29) 2.22
4902	(0) 0.00	(2) 0.93	(1) 0.08
5001	(2) 0.46	(2) 0.93	(11) 0.84
5101	(12) 2.76	(11) 5.14	(55) 4.20
5109	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
5117	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
5145	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
5201	(22) 5.07	(7) 3.27	(39) 2.98
5206	(3) 0.69	(0) 0.00	(1) 0.08
5301	(6) 1.38	(1) 0.47	(11) 0.84
5602	(0) 0.00	(2) 0.93	(0) 0.00
5701	(3) 0.69	(2) 0.93	(10) 0.76
5705	(2) 0.46	(0) 0.00	(0) 0.00
5708	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
5801	(0) 0.00	(1) 0.47	(11) 0.84
7301	(0) 0.00	(2) 0.93	(0) 0.00
7801	(0) 0.00	(1) 0.47	(2) 0.15
7803	(2) 0.46	(4) 1.87	(0) 0.00
8101	(1) 0.23	(0) 0.00	(1) 0.08

GRÁFICA 8. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-B CON MAYOR PREVALENCIA ENTRE PACIENTES Y ACERVO DE UNIDADES



Hay 16 alelos que sólo se presentan en pacientes que no encuentran unidades disponibles, todos con una frecuencia entre 0.47 y 0.93% (TABLA 4, GRÁFICA 8).

FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DRB1

TABLA 5. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DR REPORTADAS EN LA LITERATURA

Alelo	Mex-americanos ^b n=1106	Mestizos mexicanos ^d n=99	Unidades del acervo de cordón 2n=1308	Pacientes en protocolo de trasplante 2n=644
0101	(39) 3.50	3.50	(63) 4.82	(31) 4.81
0102	(41) 3.70	0.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0103	(5) 0.50	1.50	(13) 0.99	(5) 0.78
0106	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0301	(75) 6.80	4.50	(59) 4.51	(20) 3.11
0302	(9) 0.80	0.50	(5) 0.38	(0) 0.00
0303	(0) 0.00	0.50	(0) 0.00	(1) 0.16
0340	(0) 0.00	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16

0401	(22)	2.00	0.50	(319)	24.39	(183)	28.42
0402	(12)	1.10	1.00	(6)	0.46	(1)	0.16
0403	(18)	1.60	2.00	(1)	0.08	(1)	0.16
0404	(69)	6.20	4.50	(7)	0.54	(2)	0.31
0405	(21)	1.90	1.00	(0)	0.00	(2)	0.31
0406	(2)	0.20	0.50	(11)	0.84	(1)	0.16
0407	(80)	7.20	10.60	(16)	1.22	(6)	0.93
0408	(1)	0.10	0.50	(3)	0.15	(0)	0.00
0409	(0)	0.00	0.50	(0)	0.00	(0)	0.00
0410	(4)	0.40	1.00	(0)	0.00	(7)	1.09
0411	(24)	2.20	1.50	(3)	0.23	(0)	0.00
0412	(0)	0.00	0.00	(4)	0.31	(3)	0.47
0415	(0)	0.00	0.00	(2)	0.15	(2)	0.31
0422	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(2)	0.31
0428	(0)	0.00	0.00	(2)	0.15	(1)	0.16
0441	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
0466	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
0701	(99)	9.00	11.10	(77)	5.90	(31)	4.81
0716	(1)	0.10	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00
0801	(10)	0.90	0.00	(196)	14.98	(95)	14.75
0802	(106)	9.60	15.10	(27)	2.06	(3)	0.47
0803	(1)	0.10	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00
0804	(9)	0.80	1.50	(8)	0.61	(5)	0.78
0806	(1)	0.10	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00
0809	(0)	0.00	0.00	(2)	0.15	(0)	0.00
0813	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
0831	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(3)	0.47
0901	(13)	1.20	1.50	(3)	0.23	(5)	0.78
1001	(12)	1.10	0.50	(14)	1.07	(4)	0.62
1101	(33)	3.00	6.00	(42)	3.21	(21)	3.26
1102	(10)	0.90	1.50	(8)	0.61	(9)	1.40
1103	(5)	0.50	0.50	(2)	0.15	(0)	0.00
1104	(45)	4.10	2.00	(7)	0.54	(1)	0.16
1105	(0)	0.00	0.00	(6)	0.46	(2)	0.31
1109	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1131	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
1143	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1201	(9)	0.80	1.00	(13)	0.99	(1)	0.16
1202	(1)	0.10	0.00	(0)	0.00	(0)	0.00

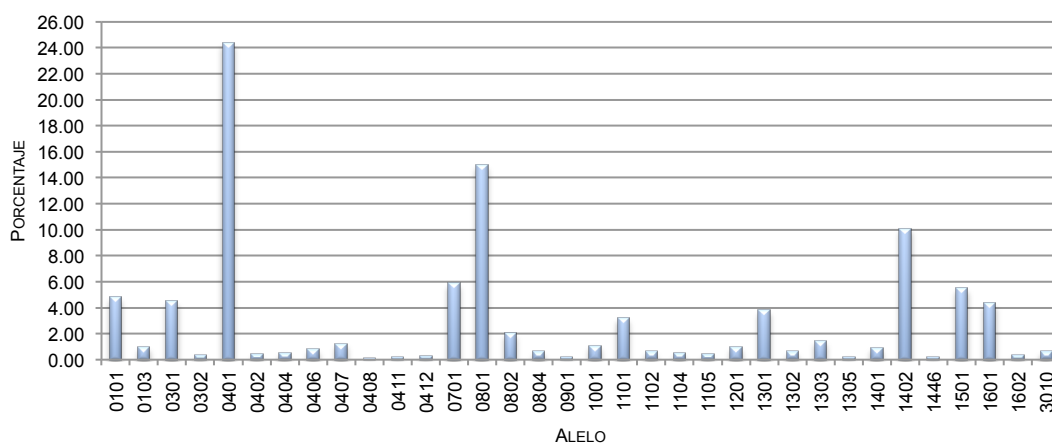
1211	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(2)	0.31
1301	(34)	3.10	2.00	(50)	3.82	(22)	3.42
1302	(38)	3.40	2.00	(8)	0.61	(1)	0.16
1303	(14)	1.30	0.00	(19)	1.45	(12)	1.86
1304	(4)	0.40	0.00	(2)	0.15	(0)	0.00
1305	(8)	0.70	1.00	(3)	0.23	(1)	0.16
1311	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(1)	0.16
1385	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1401	(22)	1.70	3.00	(12)	0.92	(6)	0.93
1402	(35)	3.20	3.50	(132)	10.09	(52)	8.07
1403	(0)	0.00	1.00	(0)	0.00	(0)	0.00
1406	(39)	3.50	1.50	(0)	0.00	(0)	0.00
1407	(2)	0.20	1.50	(0)	0.00	(0)	0.00
1409	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(2)	0.31
1412	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1415	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1418	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(1)	0.16
1442	(0)	0.00	0.00	(2)	0.15	(0)	0.00
1446	(0)	0.00	0.00	(3)	0.23	(1)	0.16
1451	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
1458	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1463	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(3)	0.47
1494	(0)	0.00	0.00	(0)	0.00	(1)	0.16
1501	(75)	6.80	4.50	(72)	5.50	(49)	7.61
1502	(16)	1.40	1.50	(1)	0.08	(0)	0.00
1503	(13)	1.20	0.50	(1)	0.08	(0)	0.00
1527	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00
1601	(6)	0.50	1.00	(57)	4.36	(36)	5.59
1602	(26)	2.40	1.50	(5)	0.38	(1)	0.16
3010	(0)	0.00	0.00	(8)	0.61	(0)	0.00
4030	(0)	0.00	0.00	(1)	0.08	(0)	0.00

Frecuencias expresadas en porcentaje. Entre paréntesis, el número de casos.

^b Kiltz, W. Gragert, L. Maiers, M. Tu, B. Lazaro, A. Yang, R. Et al. Four-locus high resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue Antigens*. 2009;74: 508-513

^d Vargas, G. Granados, J. Rodríguez, JM. Parga, C. Pérez, N. Rey, D. Et al. Distribution of HLA II alleles and haplotypes in mexican mestizo population: comparison with other populations. *Immunological Investigations*. 2010;39: 268-283

GRÁFICA 9. FRECUENCIA DE LOS ALELOS MÁS COMUNES DE HLA DR EN EL ACERVO DE UNIDADES



Resulta interesante que los alelos DRB1 descritos como los más frecuentes en estudios previos⁴⁴ no corresponden con las frecuencias en La Raza (TABLA 5, GRÁFICA 9). Los alelos DR*0802, con 9.6% y 15.1% reportados, tienen sólo 2.06% y 0.47% en nuestra población; DR*0407 registra 7.2% y 10.6%, pero sólo 1.22% en unidades y 0.93% en pacientes; DR*0404, reportado en 6.2% y 4.5%, tiene una representación mínima en La Raza, con 0.54% en unidades y 0.31% en pacientes. Para otros alelos, la diferencia entre frecuencias en la literatura y nuestro hospital es menos significativa. Tal es el caso de DR*0701, 0301 y 1501.

Los alelos que se encontraron con mayor frecuencia en la población de la Raza, tanto en el acervo de unidades como de pacientes, son DR*0401, con 24.39% en el acervo, 28.42% en los pacientes, pero sólo 2 y 0.5% en la literatura; DR*0801, con 14.98% y 14.75% en La Raza contra 0.9% y 0% en los otros estudios; DR*1402, con 10.09 y 8.07% en nuestra población contra 3.2 y 3.5% reportado previamente, y DR*1601 que se presenta con una frecuencia de 4.36% y 5.59% en este Banco contra 0.5 y 1% reportado.

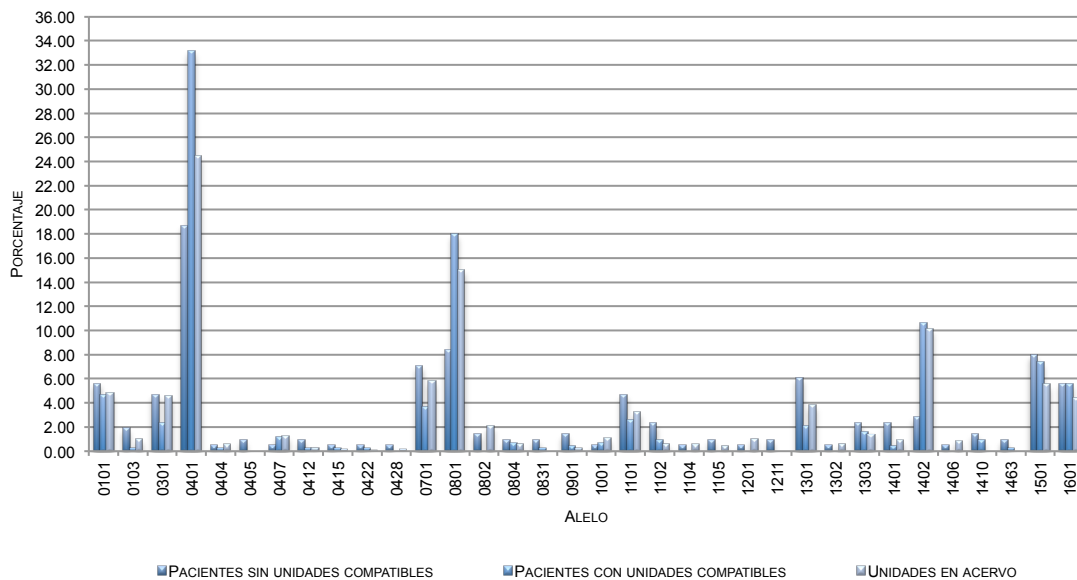
Por el contrario, DR*1403, 1406 y 1407 no se encontraron en la población de la Raza.

TABLA 6. FRECUENCIAS DE HLA-DR EN LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE Y EN EL ACERVO DE UNIDADES

Alelo	Pacientes con unidad disponible 2n=214	Pacientes sin unidad disponible 2n=430	Unidades del acervo de cordón 2n=1308
0101	(12) 5.61	(20) 4.61	(63) 4.82
0103	(4) 1.87	(1) 0.23	(13) 0.99
0106	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0301	(10) 4.67	(10) 2.30	(59) 4.51
0303	(0) 0.00	(1) 0.23	(0) 0.00
0340	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0401	(40) 18.69	(144) 33.18	(319) 24.39
0402	(1) 0.47	(0) 0.00	(6) 0.46
0403	(1) 0.47	(0) 0.00	(1) 0.08
0404	(1) 0.47	(1) 0.23	(7) 0.54
0405	(2) 0.93	(0) 0.00	(0) 0.00
0407	(1) 0.47	(5) 1.15	(16) 1.22
0412	(2) 0.93	(1) 0.23	(4) 0.31
0415	(1) 0.47	(1) 0.23	(2) 0.15
0422	(1) 0.47	(1) 0.23	(1) 0.08
0428	(1) 0.47	(0) 0.00	(2) 0.15
0701	(15) 7.01	(16) 3.69	(76) 5.81
0801	(18) 8.41	(78) 17.97	(196) 14.98
0802	(3) 1.40	(0) 0.00	(27) 2.06
0804	(2) 0.93	(3) 0.69	(8) 0.61
0813	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
0831	(2) 0.93	(1) 0.23	(0) 0.00
0901	(3) 1.40	(2) 0.46	(3) 0.23
1001	(1) 0.47	(3) 0.69	(14) 1.07
1101	(10) 4.67	(11) 2.53	(42) 3.21
1102	(5) 2.34	(4) 0.92	(8) 0.61
1104	(1) 0.47	(0) 0.00	(7) 0.54
1105	(2) 0.93	(0) 0.00	(6) 0.46
1131	(1) 0.47	(0) 0.00	(0) 0.00
1201	(1) 0.47	(0) 0.00	(13) 0.99
1211	(2) 0.93	(0) 0.00	(0) 0.00
1301	(13) 6.07	(9) 2.07	(50) 3.82
1302	(1) 0.47	(0) 0.00	(8) 0.61
1303	(5) 2.34	(7) 1.61	(19) 1.45
1305	(1) 0.47	(0) 0.00	(3) 0.23

1311	(0)	0.00	(1)	0.23	(1)	0.08
1401	(5)	2.34	(2)	0.46	(12)	0.92
1402	(6)	2.80	(46)	10.60	(132)	10.09
1406	(1)	0.47	(0)	0.00	(11)	0.84
1409	(0)	0.00	(2)	0.46	(0)	0.00
1410	(3)	1.40	(4)	0.92	(0)	0.00
1418	(0)	0.00	(1)	0.23	(1)	0.08
1446	(0)	0.00	(1)	0.23	(3)	0.23
1451	(1)	0.47	(0)	0.00	(0)	0.00
1463	(2)	0.93	(1)	0.23	(0)	0.00
1494	(1)	0.47	(0)	0.00	(0)	0.00
1501	(17)	7.94	(32)	7.37	(72)	5.50
1601	(12)	5.61	(24)	5.53	(57)	4.36
1602	(0)	0.00	(1)	0.23	(5)	0.38

GRÁFICA 10. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DRB1 CON MAYOR PREVALENCIA ENTRE PACIENTES Y EL ACERVO DE UNIDADES



Existen diferencias importantes entre las frecuencias alélicas de los pacientes que tienen unidades disponibles y los que no encuentran ninguna (TABLA 6, GRÁFICA 10). Los alelos más frecuentes entre los pacientes en protocolo de trasplante que no tienen ninguna unidad compatible son: DR*0401, con una prevalencia de

33.18% contra 18.69% en pacientes con al menos una unidad disponible y 24.39% en acervo; DR*0801, con 17.97% en pacientes sin unidades compatibles, 8.41% en pacientes con unidades y 14.98% en acervo; finalmente DRB1*1402 tiene una frecuencia de 10.2% en pacientes sin unidades disponibles, 2.8% en pacientes con unidades, y 10.9% en acervo.

Hay 4 alelos que se presentan en los pacientes sin unidades de los que no se dispone ninguno en el banco: 0303, 0831, 1409 y 1410.

FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DQ

TABLA 7. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DQ REPORTADAS EN LA LITERATURA

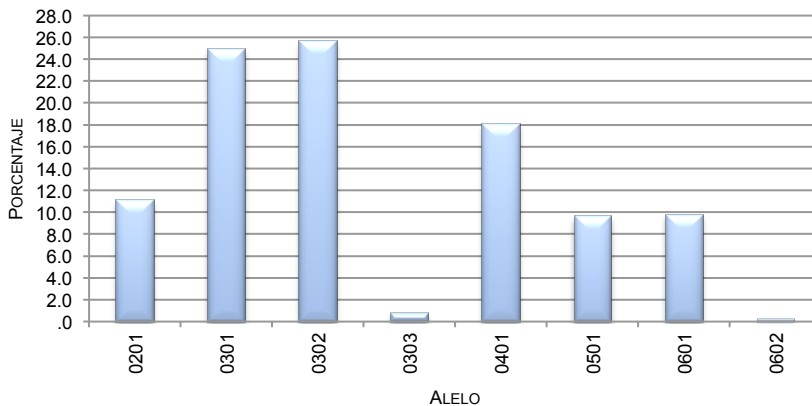
Alelo	Mestizos mexicanos ^c n=99	Unidades del acervo de cordón 2n=1308	Pacientes en protocolo de trasplante 2n=644
0101	0.00	(0) 0.00	(5) 0.78
0201	16.60	(145) 11.09	(52) 8.07
0202	0.00	(0) 0.00	(1) 0.16
0301	17.60	(325) 24.85	(158) 24.53
0302	23.70	(335) 25.61	(186) 28.88
0303	0.00	(10) 0.76	(11) 1.71
0304	0.50	(0) 0.00	(0) 0.00
0401	0.00	(236) 18.04	(103) 15.99
0402	16.60	(0) 0.00	(0) 0.00
0501	6.00	(126) 9.63	(54) 8.39
0502	2.50	(0) 0.00	(0) 0.00
0503	4.50	(0) 0.00	(1) 0.16
0504	0.50	(0) 0.00	(0) 0.00
0601	0.00	(128) 9.79	(71) 11.02
0602	7.50	(3) 0.23	(1) 0.16
0603	2.00	(0) 0.00	(0) 0.00
0604	1.50	(0) 0.00	(0) 0.00

4101 0.00 (0) 0.00 (1) 0.16

Frecuencias expresadas en porcentaje. Entre paréntesis, el número de casos.

°Vargas, G. Granados, J. Rodríguez, JM. Parga, C. Pérez, N. Rey, D. Et al. Distribution of HLA II alleles and haplotypes in mexican mestizo population: comparison with other populations. Immunological Investigations. 2010;39: 268-283

GRÁFICA 11. FRECUENCIA DE ALELOS HLA DQ EN EL ACERVO DE UNIDADES

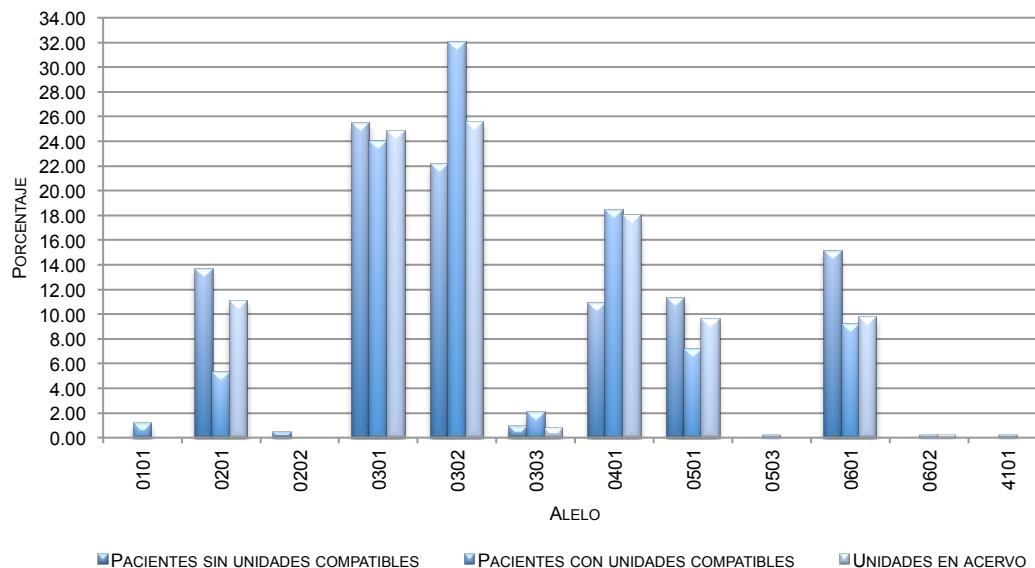


El alelo más común en un estudio previo, en concordancia con la población en La Raza (TABLA 7, GRÁFICA 11), es DQ*0302, con 23.7% reportado por Vargas, 25.61% en acervo y 28.88% en pacientes, seguido por DQ*0301 reportado en 17.6%, con 24.85% en unidades y 24.53% en pacientes. El alelo DQ*0201 se describe con prevalencia de 16.6%, 11.09% en Banco y 8.07% en pacientes; DQ*0602, 7.5%, correspondiente a 0.23% en unidades y 0.16% en pacientes; DQ*0503, 4.5%, sin unidad en acervo y 0.16% de los pacientes. Sin embargo, DQ*0401 tiene una elevada frecuencia en el acervo (18.04%) y en los pacientes (15.99%) pero no se reporta en el otro estudio, al igual que DQ*0601, que se encuentra en pacientes con una frecuencia de 9.79% y en unidades en un 11.02%. DQ*0501 es también común en el acervo, con 9.63%, y en pacientes, con 8.39%, reportado en la literatura con 6%.

TABLA 8. FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DQ EN LOS PACIENTES EN PROTOCOLO DE TRASPLANTE Y EN EL ACERVO DE UNIDADES

Alelo	Pacientes con unidades disponibles 2n=214	Pacientes sin unidades disponibles 2n= 430	Unidades del acervo de cordón 2n= 1308
0101	(5) 1.15	(0) 0.00	(0) 0.00
0201	(23) 5.30	(29) 13.68	(145) 11.09
0202	(0) 0.00	(1) 0.47	(0) 0.00
0301	(104) 23.96	(54) 25.47	(325) 24.85
0302	(139) 32.03	(47) 22.17	(335) 25.61
0303	(9) 2.07	(2) 0.94	(10) 0.76
0401	(80) 18.43	(23) 10.85	(236) 18.04
0501	(31) 7.14	(24) 11.32	(126) 9.63
0503	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00
0601	(40) 9.22	(32) 15.09	(128) 9.79
0602	(1) 0.23	(0) 0.00	(3) 0.23
4101	(1) 0.23	(0) 0.00	(0) 0.00

GRÁFICA 12. COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE HLA-DQ ENTRE PACIENTES Y UNIDADES EN EL ACERVO



Las prevalencias de los alelos DQ entre los pacientes con unidades compatibles, sin unidades y el acervo con muy similares (TABLA 8, GRÁFICA 12).

DISCUSIÓN

La leucemia constituye la 6ª causa de mortalidad preescolar y la 2ª en edad escolar en nuestro país⁴⁵. En el 2011, el INEGI reportó 4 525 fallecimientos a nivel nacional por causa de enfermedades de la sangre, órganos hematopoyéticos y trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (CIE-10 D50-D89)⁴⁶. Estos son padecimientos que pueden tratarse con trasplantes de CPH. En nuestro hospital, 322 personas han ingresado al protocolo de trasplante en un lapso de 8 años. 70 unidades compatibles se han trasplantado a 47 pacientes, convirtiendo al Banco de Cordón Umbilical de La Raza en el más rentable de Latinoamérica.

LA POBLACIÓN DE LA RAZA: EL CENTRO DEL PAÍS COMPARADO CON ESTUDIOS PREVIOS

En los resultados se observa que la variedad de alelos y su distribución en la población difieren entre las reportadas en la literatura y las obtenidas en el Banco de Cordón umbilical de La Raza. Esto se debe principalmente a dos factores. En primer lugar, el tamaño de las muestras en otros estudios es pequeño comparado con este. Leal et. al⁴¹. trabaja con 103 sujetos, Kiltz et al⁴², con 553, Williams et al⁴³, con 41 y Vargas⁴⁴ con 99. Por su parte, la población analizada en este estudio consta de dos grupos, el de pacientes en protocolo de trasplante, con 322 sujetos, y las unidades de sangre de cordón conservadas en el acervo del Banco, que fueron recolectadas de 654 donadoras, lo que suma un total de 976 sujetos analizados. En segundo lugar, la diferencia entre las prevalencias alélicas podría deberse a la zona geográfica donde se seleccionó la muestra. Como ya se ha mencionado, nuestra historia condiciona una característica diversidad genética en la población, así como su distribución en el territorio. Más del 80% de los mexicanos son mestizos, con una proporción aproximada de un tercio para origen caucásico, un tercio amerindio y un tercio negro y oriental en la población total. Sin embargo, esta proporción puede cambiar si se estudia una región particular del país. Las subpoblaciones varían ampliamente entre el origen europeo y el amerindio, con más heterogenicidad en el norte del país y menos en el sur, mayor proporción caucásica al norte, mayor proporción negra y amerindia en el sur²¹. Así se explican las diferencias entre el estudio de Leal et al, que toma población de

Guadalajara, en el norte del país, contra las de Vargas que toma la población de la Ciudad de México. La población de mexicanos-americanos en el estudio de Kiltz está tomada de donadores de médula ósea de todo el territorio estadounidense, con ancestros mexicanos, de modo que no puede circunscribirse a una zona específica de México ni asegurar que no haya mestizaje reciente de los ancestros migrantes. El acervo de unidades de cordón umbilical en La Raza fueron recolectadas principalmente en 3 hospitales del Valle de México, y abarcan por lo tanto la población del centro del país, con una muestra amplia y representativa. No obstante, como hospital de 3er nivel, se reciben pacientes a nivel nacional.

PACIENTES VS UNIDADES EN ACERVO

En los pacientes en protocolo de trasplante se describieron 33 alelos HLA-A; 93 HLA-B; 49 HLA-DRB1 y 12 HLA-DQ. Las unidades del acervo cuentan con mayor cantidad de polimorfismos: 47 HLA-A; 108 HLA-B; 59 HLA-DRB1 y 8 HLA-DQ.

Calculando la magnitud de la diferencia entre los grupos comparados, se observa lo siguiente: HLA A difiere en promedio 1.99% entre los pacientes que encuentran unidades disponibles y los que no, pero el acervo de unidades tiene diferencias menores si se le compara con las prevalencias de pacientes con unidades disponibles (1.2%) y aún menor sin unidades disponibles (0.88%). Para HLA B, la variedad de alelos reduce la diferencia promedio entre grupos, de modo que los pacientes con unidades disponibles difieren de los que no tienen unidades en un 0.85%; el acervo difiere de los pacientes con unidades en un 0.49% y de los pacientes que no tienen unidades disponibles, 0.63%. HLA DRB1 varía 1.4% entre pacientes con unidades y sin unidades. El acervo difiere 1.02% de los pacientes con unidades disponibles, y 0.7% de los pacientes sin unidades. HLA DQ registra las diferencias totales más grandes, debido a que sólo son 12 variedades de alelos. Hay 3.4% de diferencia entre pacientes con unidades disponibles y pacientes sin unidades, y entre el acervo y ambos grupos, 1.6 y 1.8% respectivamente.

A primera vista, las diferencias promedio no parecen tan importantes, y si se estudian las tablas se encontrará casi siempre un alelo en el acervo y en la población de pacientes. Tampoco es de gran magnitud la diferencia alélica entre pacientes que encuentran unidades disponibles y los que no la encuentran. Al respecto, conviene recordar que se han analizado los alelos por separado y no los haplotipos. Al hacer una búsqueda de unidades compatibles, hay disponibles paquetes de alelos, lo cual limita en gran medida la cantidad de unidades que pueden ofrecerse. Como se ha mencionado, se buscan unidades que idealmente sean compatibles 6/6, es decir, que compartan los dos alelos de HLA-A, -B y DRB1. Los loci que más importantes repercusiones clínicas tienen son DRB1 y A, de modo que se les da preferencia en la compatibilidad. Es decir, de entre las unidades compatibles para DRB1 –el único loci con 4 alelos sin representación en acervo –, se buscarán las que sean también compatibles para –A, y de entre éstas las que sean también compatibles para B. Así, la probabilidad de encontrar una unidad compatible 6/6 se ve progresivamente limitada. Este procedimiento explica también por qué a pesar de que los alelos de los pacientes sin unidades sí se encuentran en acervo, no se cuenta con unidades disponibles para ellos.

La raza o la etnia del donador no debe ser forzosamente la misma del receptor, pero algunos alelos y haplotipos se distribuyen en diferentes frecuencias entre grupos étnicos o raciales, por lo que es más probable que se encuentren donadores compatibles en personas de la misma etnicidad⁴⁷ y en nuestro país, de la misma zona geográfica. Estudios en países con importantes programas de transplante de sangre de cordón, como Reino Unido y Estados Unidos, han comprobado que se necesitaría aumentar en gran medida el número de unidades de un acervo para poder satisfacer las necesidades de la población en su totalidad, lo que puede ser difícil de lograr y poco costeable. Por el contrario, el costo-beneficio óptimo de un banco de cordón radica en la diversidad más que en la cantidad, de modo que dar prioridad a la recolección de unidades en zonas con poblaciones minoritarias (representando idealmente un 30-50% del acervo) proveería satisfactoriamente a toda la población de al menos una unidad compatible⁴⁸.

CONCLUSIONES

En México existe una gran diversidad étnica y una compleja dinámica sociocultural que influye en las frecuencias alélicas de la población, que varían, por ejemplo, de acuerdo a la situación geográfica y a los patrones de migración. Para proveer a la totalidad de los derechohabientes de al menos una unidad compatible, es necesario que cada sector de la población a nivel nacional quede representado en el acervo del banco de cordón.

Es necesario un análisis de haplotipos de los pacientes candidatos a transplante de células hematopoyéticas, así como del acervo de unidades del banco, para identificar los grupos de la población que están representados, en cuáles hay deficiencias, y así plantear medidas que aumenten si bien no el tamaño, sí el repertorio genético del Banco de sangre de cordón umbilical para poder ofrecer un servicio de calidad a la totalidad de los derechohabientes.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Haimila, K. Penttilä, A. Arvola, A. Auvinen, MK. Korhonen, M. Analysis of the adequate size of a cord blood bank and comparison of HLA haplotype distributions between four populations. *Human Immunology*. 2012: 1-7
- ² Mayani, H. Células troncales y medicina regenerativa: conceptos básicos, estado actual y perspectivas futuras. En: Pelayo, R. Santa-Olalla, J. Velasco, I. *Células troncales y medicina regenerativa 1ª ed.* México: Ediciones Buena Onda; 2011: 35-56
- ³ Bryder, D. Rossi, D. Weissman, I. Hematopoietic Stem cells. The paradigmatic tissue-specific stem cell. *The American Journal of Pathology*. 2006;169(2): 338-346
- ⁴ Broxmeyer, HE. Insights into the biology of cord blood stem/progenitor cells. *Cell proliferation*. 2011; 44: 55-59
- ⁵ Barrett, J. Essential biology of stem cell transplantation. En: Barrett, J. Treleaven, J. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice 1ª ed.* RU: Curchill Livingstone; 2009 p9-20
- ⁶ Yang, H. Loutfy, M. Mayerhofer, S. Shuen, P. Factors affecting banking quality of umbilical cord blood for transplantation. *Transfusion*. 2011; 51: 284-292
- ⁷ Gluckman, E. Ruggeri, A. Volt, F. Cuhna, R. Boudjedir, K. Rocha, V. Milestones in umbilical cord blood transplantation. *British Journal of Haematology*. 2011;154: 441-447
- ⁸ Rocha, V. Gluckman, E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation- related factors. *British Journal of Haematology*. 2009;147: 262-274
- ⁹ Burnet, FM. Immunological recognition of self. *Science*. 1961; 34(133): 307-311
- ¹⁰ Klein, J. Sato, A. The HLA system. First of two parts. *New England Journal of Medicine* 2004;343(10): 702-709
- ¹¹ Martínez, JC. Arrazola, A. Importancia de la tipificación HLA en alta resolución para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 11-14
- ¹² IMGT/HLA Database. European Bioinformatics Database; 2012(acceso dic. 2012) Guidance on sequence alignments (1 pág). En: <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/nomenclature/alignments.html#refs>
- ¹³ Marsh, SGE. Albert, ED. Bodmer, RE. Bontrop, B. DuPont, HA. Elrich, M. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 2010; 75:291-455
- ¹⁴ Calvin, W. The brain as a Darwin machine. *Nature*, 1987; 330: 33-34
- ¹⁵ Smith, WP. Vu, Q. Li, SS. Toward understanding MHC disease associations: Partial resequencing of 46 distinct HLA haplotypes. *Genomics*. 2006;87: 561-671
- ¹⁶ Shankarkumar, U. The Human Leukocyte Antigen System. *Int J Hum Genet*. 2004;4(2): 91-103
- ¹⁷ Alcaide, M. On the relative roles of selection and genetic drift in shaping MHC variation. *Molecular Ecology*. 2010;19: 3842-3844
- ¹⁸ Takahasi, R. Coalescent under the evolution of coadaptation. *Molecular Ecology*. 2009;18: 5018-5029
- ¹⁹ Jiménez, G. Silva, I. Hidalgo, A. Genomic medicine in Mexico: Initial stops and the road ahead. *Genome Research*. 2008;18: 1191-1198
- ²⁰ Gorodezky, C. Alaez, C. Vázquez, M. De la Rosa, G. Infante, E. Balladares, S. The genetic structure of mexican mestizos of different locations: Trucking back their origins trough MHC genes, blood Group Systems and microsatellites. *Human Immunology*. 2001; 62: 979-991

-
- ²¹ Silva I, Hidalgo A, Estrada J, Fernández JC, Uribe L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in mexican mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *PNAS* 106 (21): 8611-8616
- ²² Petersdorf, EW. Malkki, M. Gooley, TA. Martin, PJ. Guo, Z. MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med.* 2007;4(1): 59-68
- ²³ Petersdorf, E. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Current Opinion in Immunology.* 2008;20: 588-593
- ²⁴ Shaw, BE. Arguello, R. García, CA. Madrigal, JA. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 2010;150: 251-258
- ²⁵ Katovich, C. HLA Diversity: Detection and impact on unrelated hematopoietic stem cell donor characterization and selection. *International Journal of Hematology.* 2002;76 Supplement II: 152-154
- ²⁶ Morishima, Y. Sasazuki, T. Inoko, H. Juji, T. Akaza, T. Yamamoto, K. et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood.* 2002;99: 4200-4206.
- ²⁷ Dehn, J. Mukta, A. Spellman, S. Setterholm, M. Horowitz, M. Confer, D. et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: factors associated with a better HLA match. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14: 1334-1340
- ²⁸ Lee, SJ. Klein, J. Haagenson, M. Baxter-Lowe, LA. Confer, DL. Eapen, M. et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007; 110: 4576-4583
- ²⁹ Weisdorf, D. Spellman, S. Haagenson, M. Horwitz, M. Lee, S. Anasetti, C. et al. Classification of HLA matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood marrow Transplant.* 2008;14(7): 748-758
- ³⁰ Shaw, B. Marsh, S. Mayor, N. Russell, N. Madrigal, A. HLA-DPB1 matching status has significant implications for recipients of unrelated donor stem cell transplants. *Blood.* 2006;107: 1220-1226
- ³¹ Spellman, S. Eapen, M. Logan, B. Mueller, C. Rubinstein, P. Setterholm, M. et al. A perspective in the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood.* 2012;120: 259-265
- ³² Querol, S. Mufti, GJ. Marsh, S. Pagliuca, A. Little, AM. Shaw, B. Jeffery, R. et al. Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? *Haematologica.* 2009;94: 536-541
- ³³ Meijer, I. Knight, M. Mattson, P. Mostert, B. Simmonds, P. Vullings, W. Cord blood banking in the UK. An International comparison of policy and practice. *Technopolis Group.* 2009: 37-38
- ³⁴ Gluckman, E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental Hematology.* 2000; 28:1197-1205
- ³⁵ Gluckman, E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2009;44: 621-626
- ³⁶ Butler, M. Menitove, J. Umbilical cord blood banking: an update. *J Assist Reprod Genet.* 2001;28: 669-676
- ³⁷ Gratwohl, A. Baldomero, H. Aljurf, M. Pasquini, MC. Bouzas, LF, Yoshimi, A. Hematopoietic stem cell transplantation. A global perspective. *JAMA.* 2010;303(16): 1617-1624
- ³⁸ Mayani, H. Transplante de células hematopoyéticas. En: Pelayo, R. Santa-Olalla, J. Velasco, I. *Células troncales y medicina regenerativa 1ª ed.* México: Ediciones Buena Onda; 2011 p239-254
- ³⁹ Guerra, A. Novelo, B. Malagón, A. Limón, A. Luna, F. Shum, LJ. Et al. Cord blood banking and transplantation at the Mexican Institute of Social Security: the first 5 years. *Transfusion.* 2011; 51:328-332

-
- ⁴⁰ Novelo, B. Limón, A. Guerra, A. Luna, F. Shum, L.J. Montero, I. Et al. Establishing a cord blood banking and transplantation program in México: a single institution experience. *Transfusion*. 2008;48: 228-236
- ⁴¹ Leal, C.A. Mendoza-Carrera, F. Rivas, F. Rodríguez-Reynoso, S. Portilla de Buen, E. HLA-A and HLA-B allele frequencies in a mestizo population from Guadalajara, México, determined by sequence-based typing. *Tissue Antigens*. 2005;66: 666-673
- ⁴² Kiltz, W. Gragert, L. Maiers, M. Tu, B. Lazaro, A. Yang, R. et al. Four-locus high resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue Antigens* 2009; 74: 508-513
- ⁴³ Williams, F. Meenagh, A. Darke, C. Acosta, A. Daar, AS. Gorodezky, C. et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Human Immunology*. 2001;62: 645-650
- ⁴⁴ Vargas, G. Granados, J. Rodríguez, JM. Parga, C. Pérez, N. Rey, D. et al. Distribution of HLA II alleles and haplotypes in mexican mestizo population: comparison with other populations. *Immunological Investigations*. 2010;39: 268-283
- ⁴⁵ Principales causas de mortalidad en México, (1 Pág.) en:
<http://www.salud.gob.mx/unidades/conava/infancia/princausmort.htm> (acceso feb. 2013)
- ⁴⁶ Instituto nacional de estadística y geografía. Mortalidad general. Consulta interactiva de datos (4 Págs.) en:
http://www.inegi.org.mx/lib/olap/consulta/general_ver4/MDXQueryDatos.asp?proy=mort_mg (acceso mayo 2013)
- ⁴⁷ Bray, RA. Hurley, C. Kamani, N. Woolfrey, A. Carlheinz, M. Spellman, S. et al. National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2008;14: 45-53
- ⁴⁸ Querol, S. Rubinstein, P. Marsh, S. Goldman, J. Madrigal, JA. Cord blood banking: providing cord blood banking for a nation. *British Journal of haematology* 2009;147: 227-235

ANEXO 1
IMÁGENES

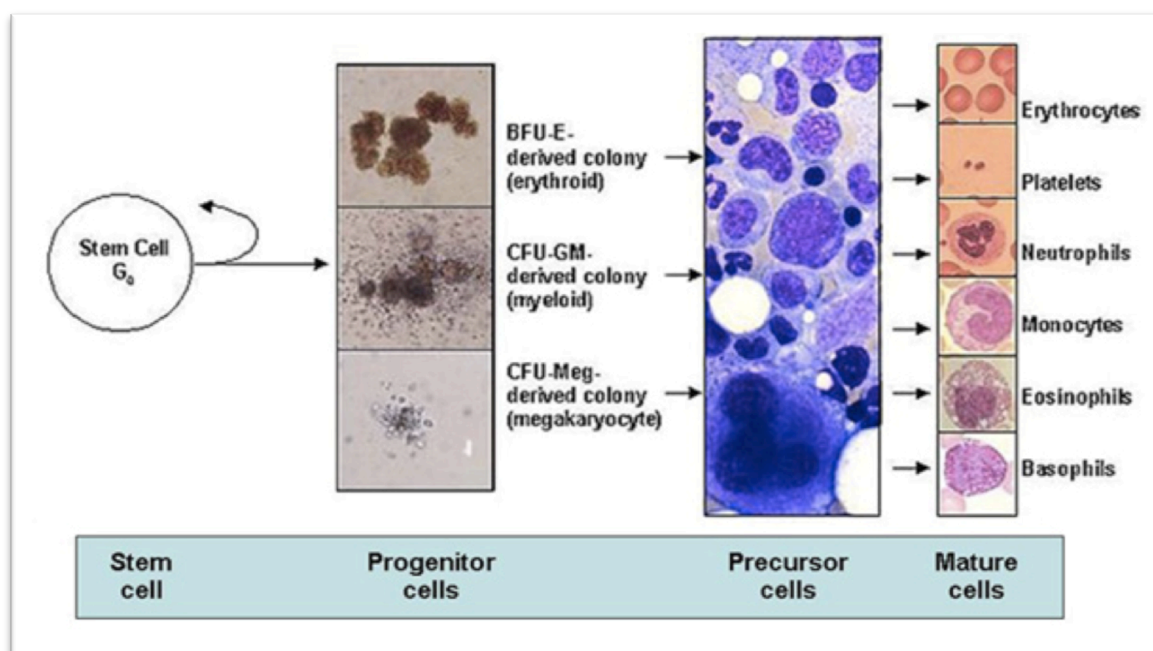


FIGURA 1. Diferenciación de las células troncales en células efectoras maduras.

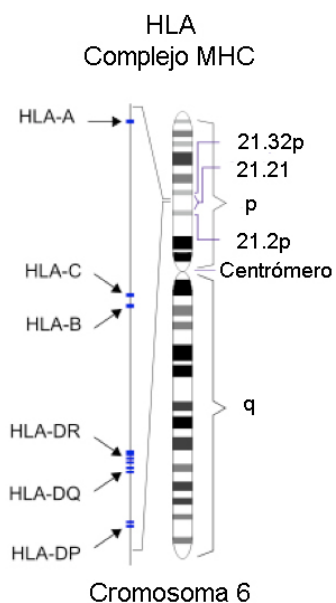


FIGURA 2. Localización del complejo MHC en el brazo corto del cromosoma 6

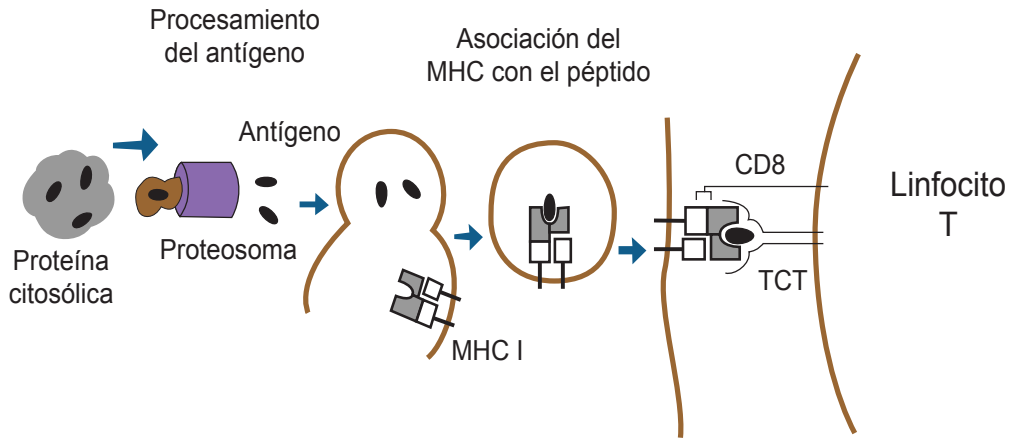


FIGURA 3. Procesamiento de antígenos citosólicos en células somáticas y su presentación por MHC I a linfocitos T CD8

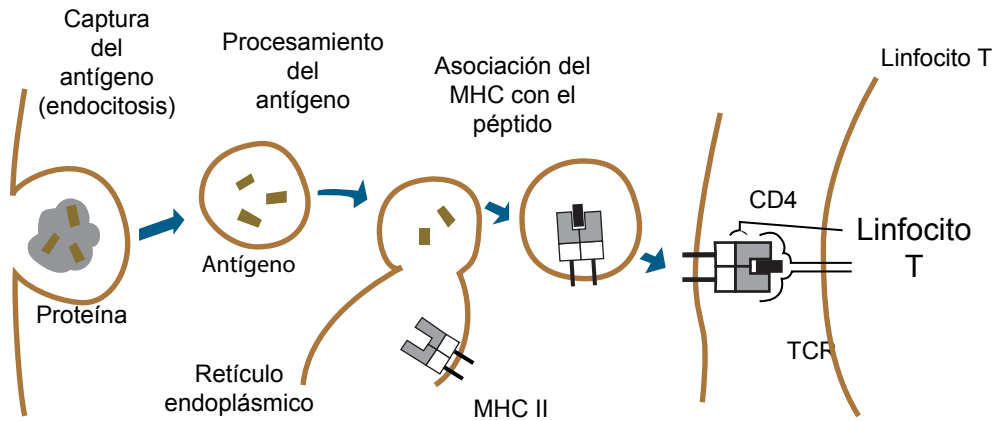


FIGURA 4. Endocitosis y procesamiento de antígenos por células especializadas (CPA) para su presentación por MHC II a linfocitos T CD4

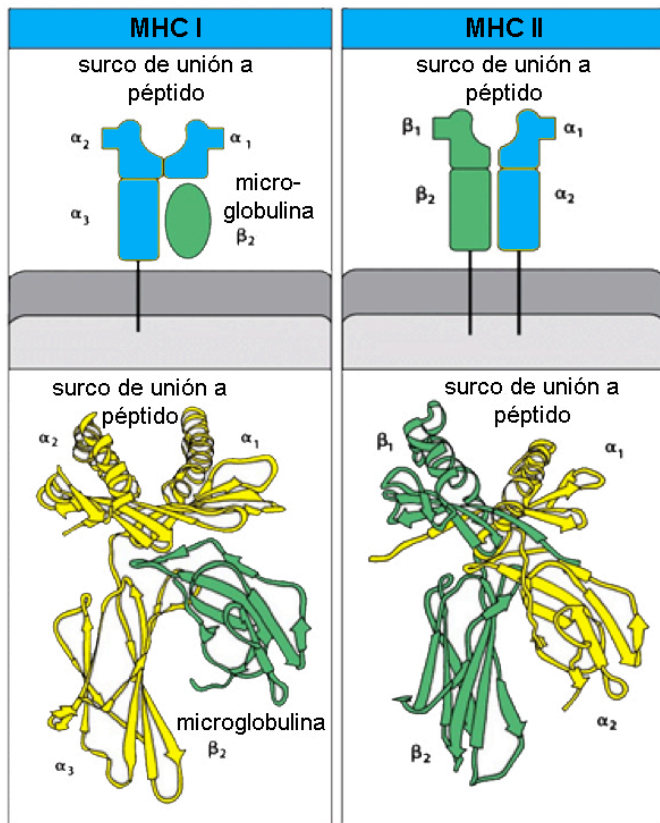


FIGURA 5. Estructura molecular del MHC I y II.

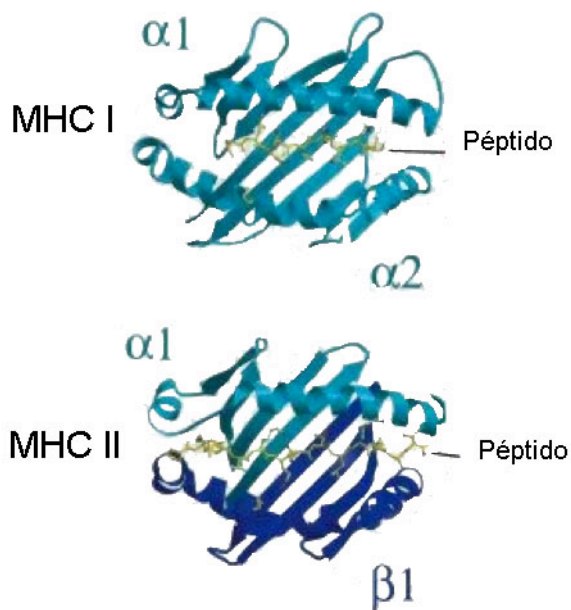


FIGURA 6. Estructura tridimensional de los surcos de unión a péptido en las moléculas de MHC I y II.

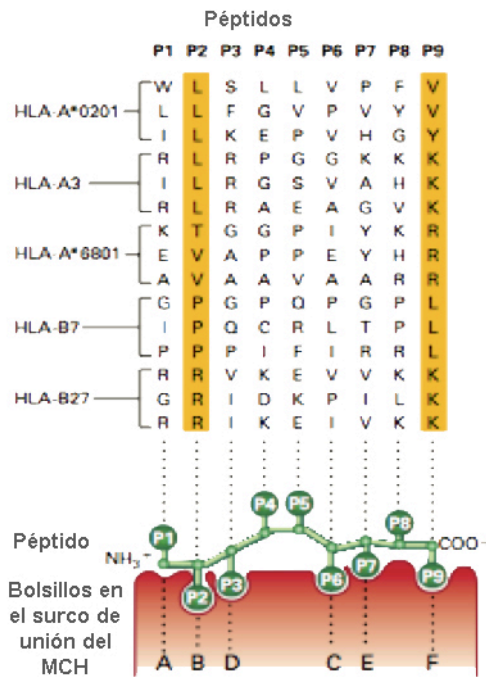


FIGURA 7. Bolsillos de unión distribuidos a lo largo del surco de unión a péptido. De ellos depende qué péptido une la molécula. Los alelos individuales de HLA codifican los residuos que bordean los bolsillos, y así determinan la especificidad y precisión de la respuesta inmunológica.

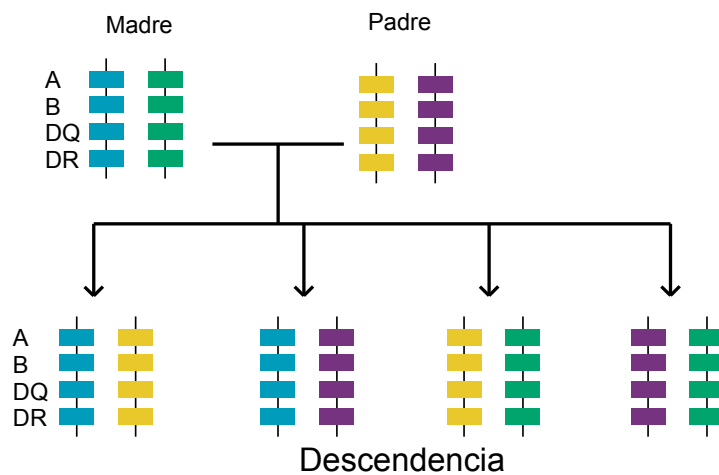


FIGURA 8. Herencia del HLA por haplotipos.

ANEXO 3.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD PROGRAMADA	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	Nov	DIC	ENE	FEB	MZO	ABR	MAY
Investigación bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X					
Elaboración del protocolo				X	X	X	X					
Trámite de registro ante el comité local de investigación y ética								X				
Recolección de información								X				
Base de datos								X	X			
Análisis estadístico									X	X		
Discusión de resultados									X	X		
Escritura de la tesis									X	X	X	X