



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

T E S I S

**“FRECUENCIA DE DISFUNCIÓN Y RECHAZO AGUDO ASOCIADO A
INCOMPATIBILIDAD DE ALELOS HLA EN PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL”**

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. SANDRA ESTHER SIORDIA JIMÉNEZ

ASESOR:

DRA MARIA JUANA PEREZ LÓPEZ

MEXICO, DF. 2016





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.

MÉXICO, D. F.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DRA. SANDRA ESTHER SIORDIA JIMÉNEZ
Médico Residente de Nefrología

Número folio de protocolo: R- 2015- 3501- 56

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXOS.....	21

RESUMEN

TITULO: Frecuencia de disfunción y rechazo agudo asociado a incompatibilidad de alelos HLA en pacientes con trasplante renal

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de disfunción y rechazo agudo asociado al grado de incompatibilidad de alelos HLA en pacientes con trasplante renal.

MATERIAL Y METODOS: Estudio longitudinal, retrospectivo en pacientes trasplantados de injerto renal, durante el periodo del 1ro de enero del 2008 al 28 de febrero del 2014.

Se recabaron los alelos HLA en receptor y donador, revisando resultados de creatininas al egreso y a 12 meses, episodios de rechazo agudo y disfunción de injerto. Se realizó análisis descriptivo con medidas de tendencia central, utilizando t student, chi cuadrada.

RESULTADOS: Se analizaron 604 expedientes de pacientes trasplantados de donador vivo en Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza. El promedio de edad de donadores fue de 42 años, de receptores fue de 25.8 años. La madre fue el principal donador en un 36.8%. La mayor compatibilidad de alelos encontrada fue de 4 con un 36.7%. La frecuencia de disfunción del injerto renal se presentó en el 33.1%. La frecuencia de rechazo en 14.6 %.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio no se encontró asociación entre el número de alelos compartidos con los episodios de rechazo o disfunción de injerto renal.

PALABRAS CLAVE: HLA, alelos, rechazo agudo, disfunción de injerto.

ABSTRACT

TITLE: Frequency of dysfunction and acute rejection associated with HLA incompatibility in renal transplant patients

OBJECTIVE: Determining the frequency of acute rejection associated dysfunction and the degree of HLA incompatibility in renal transplant patients.

MATERIAL AND METHODS: Longitudinal, retrospective study in renal transplant patients graft during the period from January 1, 2008 to February 28, 2014. HLA alleles are collected in receiver and donor, reviewing results of creatinine at discharge and 12 months, acute rejection and graft dysfunction. Descriptive analysis was performed with measures of central tendency, using t student, chi square.

RESULTS. 604 records live donor transplant patients at Specialty Hospital Medical Center La Raza were analyzed. The average age of donors was 42 years receptor was 25.8 years. The mother was the primary donor to 36.8%. The greater compatibility was 4 alleles found in 36.7%. The frequency of renal graft dysfunction occurred in 33.1%. The rejection rate at 14.6%.

CONCLUSIONS. In our study no association between the number of alleles shared with episodes of rejection or graft dysfunction was found.

KEYWORDS: HLA, alleles, acute rejection, graft dysfunction.

INTRODUCCION

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. El elevado polimorfismo genético del CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas y la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos haplotipos es extremadamente baja. La función fisiológica de las proteínas del sistema HLA está relacionada con la presentación de los antígenos extraños al sistema inmunológico, son como las “bandejas” en que son presentados los antígenos a los linfocitos T en la célula presentadora de antígeno (APC). Existen muchos tipos de APC, pero los principales son el sistema fagocítico mononuclear y las células dendríticas. Las moléculas del sistema HLA son de tres tipos: las de clase-I (*locus* A, B y C) presentes en todas las células nucleadas del organismo (excepto en los hematíes), cuya función es presentar péptidos de antígenos intracelulares a los linfocitos T, las de clase-II (*locus* DR, DP y DQ), presentes solo en los macrófagos, linfocitos B, células dendríticas y algunos endotelios, y cuya función es presentar los péptidos en que son fraccionadas las proteínas exógenas extrañas, y la clase III que no tiene importancia en la histocompatibilidad demostrada en el trasplante. El sistema consta de 4 millones de pares de bases, localizados en la porción distal de la banda 6p21.3, en el brazo corto del cromosoma 6, habiéndose identificado unos 400 genes en el MHC humano. Las proteínas más polimórficas son las del sistema HLA. Su alta variabilidad genética ha sido de gran interés en muchos campos debido a su papel determinante en la respuesta inmune, susceptibilidad o resistencia a un gran número de enfermedades complejas y en la supervivencia de los trasplantes de tejidos. El polimorfismo extremo ha permitido conocer al menos 490 alelos para HLA-B, 250 para HLA-A, 119 para HLA-C y 315 para HLA-DRB1. Estudios familiares demuestran que la recombinación en esta región es rara, y el conjunto completo de alelos se heredan, habitualmente, como una unidad denominada haplotipo, siendo el conjunto de los dos haplotipos (uno heredado de cada progenitor) el genotipo del individuo, éste se hereda en codominancia. Por

otro lado, estudios de población han demostrado que ciertas combinaciones de alelos se heredan juntas más frecuentemente de lo esperado debido al azar.

Los sistemas de histocompatibilidad, por tanto, juegan un papel muy importante en el desarrollo y función del sistema inmunitario, gracias a su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T encargados de la defensa.

Debido a su implicación en el rechazo de aloinjertos (éste ocurre cuando la respuesta inmunitaria del receptor contra el tejido extraño se induce por los antígenos presentes en el injerto pero ausentes en el receptor), clásicamente, se conocen como antígenos de trasplante. La aloreactividad solamente representa un aspecto menor de la función de las moléculas HLA pero, sin embargo, médicamente importante. La incompatibilidad es aún hoy un problema principal en la medicina del trasplante. El riesgo de alorechazo depende del grado de disparidad genética entre donante y receptor con respecto a las moléculas HLA u otras moléculas de histocompatibilidad ².

Las secuelas inmunológicas de un injerto incompatible pueden no solamente incluir una disminución en la supervivencia del injerto en trasplante de órganos sólidos, además, pueden ocurrir fenómenos de sensibilización mediante la formación de aloanticuerpos HLA que pueden ser lesivos para el futuro del trasplante.

Entre los factores de riesgo inmunológicos que se han sugerido para la mala evolución del trasplante renal estarían, la incompatibilidad HLA, la subóptima inmunosupresión, anticuerpos citotóxicos elevados, retrasplante y aparición de rechazo agudo. Entre los factores de riesgo no inmunológicos tendríamos, la raza, edad y sexo del donante, el status del donante (tiempo de isquemia), hipertrigliceridemia, hipertensión arterial e infección por CMV.

La consecuencia directa de trasplantar un paciente con anticuerpos anti-HLA frente al donante (DSA-anticuerpos donante específico) sería un rechazo hiperagudo³, como se demostró hace muchos años, por lo tanto, la identificación correcta de la especificidad frente a la que reacciona un individuo y la realización de la prueba cruzada pretrasplante es clave. Los estudios actuales van dirigidos a la generación de anticuerpos post-trasplante como medidores del rechazo

vascular acelerado cortico-resistente y del rechazo crónico del aloinjerto. La determinación de C4d en la biopsia renal es sinónimo de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

En cuanto a la compatibilidad HLA, el número de episodios de rechazo agudo en trasplante renal se ha asociado en la bibliografía al grado de incompatibilidad para HLA-DR, así como se ha observado una correlación beneficiosa entre la mejor compatibilidad HLA (tanto HLA-DR como HLA-A y -B) con la supervivencia a largo plazo del injerto². Existen gran cantidad de artículos y trabajos que demuestran estos hechos. De esta manera, la diferencia entre la mayor y menor compatibilidad a 10 años es de un 20% y a 20 años un 25%. Existen varios factores que pueden afectar el papel de la compatibilidad HLA como son: 1. Efecto centro; 2. Pacientes sensibilizados; 3. Calidad del riñón donado. 4. Edad del paciente. 5. Raza del paciente.

Salvo en los casos de gemelos HLA idénticos, en los que las células del injerto son reconocidas como propias, la puesta en contacto del paciente con el injerto activará el sistema inmunitario, que reconocerá a las células extrañas y las destruirá. Esta activación es tanto más intensa cuanto más dispares sean, inmunológicamente hablando, la pareja donante/receptor. La sensibilización previa específica del receptor contra las células del donante puede dar lugar a una destrucción inmediata del injerto a través de mecanismos humorales (anticuerpos anti-HLA) en los que interviene la activación del complemento.

La destrucción de un aloinjerto por el sistema inmunitario del receptor tiene lugar en dos fases bien diferenciadas: una fase inicial en la que se produce el reconocimiento de las células del injerto como extrañas (*fase de reconocimiento o fase de inducción de la respuesta*) y una segunda fase en la que se produce la activación de los mecanismos de destrucción del injerto (*fase efectora*).

Las primeras células del receptor que tienen contacto con el injerto son las células presentadoras de antígenos (CPA: células dendríticas, macrófagos y células endoteliales), que adquieren y procesan los aloantígenos del donante ensamblándolos junto con moléculas del CMH del receptor en la superficie celular

para su presentación a los linfocitos T del receptor, que los reconoce mediante su receptor de células T (*T cell receptor* [TCR]). Esta es la *señal principal* del reconocimiento antigénico por la vía indirecta. Para que se lleve a cabo el proceso de reconocimiento antigénico (*señal coestimuladora* o *segunda señal*) se necesita otra señal accesoria, que consiste en la unión de la molécula CD28 del linfocito T con la molécula B7 de la CPA. Además, existe otro tipo de alorreconocimiento por la vía directa, mediante la cual las células T del receptor reconocen directamente los antígenos sin procesar del CMH expresados en la superficie de las CPA del donante. La vía directa parece actuar preferentemente en las fases iniciales del trasplante, mientras que la indirecta lo hace en fases más tardías. Todo cuanto antecede implica que el sistema HLA está sujeto a presión selectiva y, dado que cada población se encuentra sometida a distintos retos inmunes, es de esperar que el sistema presente una marcada variación geográfica y una elevada variabilidad producto de la conversión génica interalélica.⁴

En el trasplante renal existe correlación de la supervivencia del injerto con la compatibilidad HLA-A, -B y -DR está plenamente demostrada a 5 años (0-1 incompatibilidades 90% de supervivencia frente a 6 incompatibilidades 70% de supervivencia).²

En un trasplante entre individuos incompatibles en el sistema HLA, las células T, que son naturalmente seleccionadas en el timo para reconocer moléculas HLA propias, son confrontadas con moléculas HLA extrañas, que las activan e inducen a responder en gran número, iniciándose un ataque contra el injerto que puede conducir a su destrucción.⁵

Resulta fundamental estudiar los anticuerpos anti-HLA en los pacientes en espera de un trasplante renal para evitar rechazos y prolongar la vida del injerto. De igual manera, los pacientes candidatos a retrasplante con presencia de anticuerpos anti-HLA debido al primer trasplante, exhiben curvas de disminución de la supervivencia del injerto.⁷

El curso clínico del trasplante renal, reflejado por el número de rechazos agudos, cantidad de terapia inmunosupresora y costo de hospitalización, también se ha visto influido negativamente por la incompatibilidad HLA. De tal manera, en el caso

del trasplante renal, la determinación de los antígenos HLA en donante y receptor es obligatoria, dada la relación incuestionable entre su compatibilidad y la evolución del injerto: la supervivencia del injerto a largo plazo disminuye cuanto mayor sea el número de incompatibilidades HLA.

El proceso de rechazo celular es lo que se conoce como rechazo agudo. Este rechazo está mediado fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y de IL- 2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría de los rechazos agudos se producen en los primeros meses postrasplante. En general, estos episodios de rechazo se asocian a alteraciones funcionales del órgano en cuestión, como por ejemplo aumento de las cifras de creatinina plasmática en el trasplante renal, elevación de las enzimas hepáticas en el trasplante hepático, y alteraciones en el ECG y/o ecocardiograma en el cardíaco. Pero, la biopsia del órgano trasplantado es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo.

Las lesiones histológicas del rechazo son muy parecidas en los distintos tipos de trasplantes, destacando un infiltrado intersticial por linfocitos, predominantemente T, que provoca una lesión del parénquima correspondiente. En las fases iniciales del rechazo se puede observar la presencia de polimorfonucleares y eosinófilos en el infiltrado intersticial, en fases más evolucionadas con destrucción celular se observa un infiltrado por macrófago-monocitos. En casos graves pueden asociarse lesiones de endotelitis y/o arteritis, que pueden ir acompañadas de mayor grado de lesiones parenquimatosas.

En un informe de la red de trasplantes de Estados Unidos (2002), que incluyó a más de 80 000 pacientes trasplantados la supervivencia global del injerto a uno y cinco años fue de 81 y 59% para receptores de donante cadavérico y 91 y 75%, respectivamente, para receptores de donante vivo. En el caso de la supervivencia de los pacientes, ésta es mayor en los receptores de donante vivo de 97 y 90% a 1 y 5 años, comparada con 93 y 80%, respectivamente, para receptores de donante cadavérico. De acuerdo a los resultados de Estados Unidos, la predicción

de supervida de injertos a 10 años es de 79% para trasplantes entre hermanos gemelos (HLA idéntico o dos haplotipos), 52% para trasplantes donante vivo padres a hijo (HLA un haplotipo) y 44% para donantes cadavéricos. La relación número de Haplotipos con Supervida del Injerto en el 1^{er} año de 34 pacientes con 0 HAPLOTIPO (83%), 1 HAPLOTIPO (100%), 2 HAPLOTIPO (100%); 5 años, 27 pacientes con 0 HAPLOTIPO (67%), 1 HAPLOTIPO (79%), 2 HAPLOTIPO (80%); 10 años -13 pacientes con 0 HAPLOTIPO (17%), 1 HAPLOTIPO (38%), 2 HAPLOTIPO (60%). El DVR con familiar de 1^{er} grado hijos, padres, hermanos, con 2 haplotipos a 1, 5 y 10 años se relaciona con mayor supervida del injerto. ⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión del expediente clínico de pacientes trasplantados renales de donador vivo en UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1ro de enero del 2008 al 28 de febrero del 2014.

Se incluyeron pacientes postrasplantado de donador vivo que contaran con determinación de HLA y eventos documentados de rechazo agudo y disfunción del injerto. Se eliminaron pacientes con pérdida de derechohabencia al IMSS, pérdida de seguimiento o que fallecieron por causas no relacionadas al rechazo o disfunción renal.

Se consideró en receptor y donador, la edad, sexo, parentesco, alelos HLA, niveles de creatinina postrasplante y 12 meses de seguimiento, para documentar los episodios de rechazo agudo y disfunción de injerto renal.

Análisis estadístico: Se realizó análisis univariado con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar, varianza y rango). Para la determinación de asociación de variables dicotómicas con variables intervalar se realizó correlación biserial puntual. Se estableció como valor significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó con el programa estadístico SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo de 604 expedientes de pacientes trasplantados de donador vivo (302 donadores y 302 receptores) en el Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

Las características encontradas de los donadores fueron: mujeres 55.2% (167) hombres 44.7% (135). La edad promedio fue de 42 años (DE 9.5) con una mínima de 19 y máxima de 64. La madre fue el principal donador en un 36.8% (111) el padre 31.8 % (96) y hermanos 30.1% (91).

Tabla 1. Edad de los donadores

	n	%
16-25	20	6.6
26-35	43	14.2
36-45	115	38.1
46-55	101	33.4
56-65	23	7.6
Total	302	100

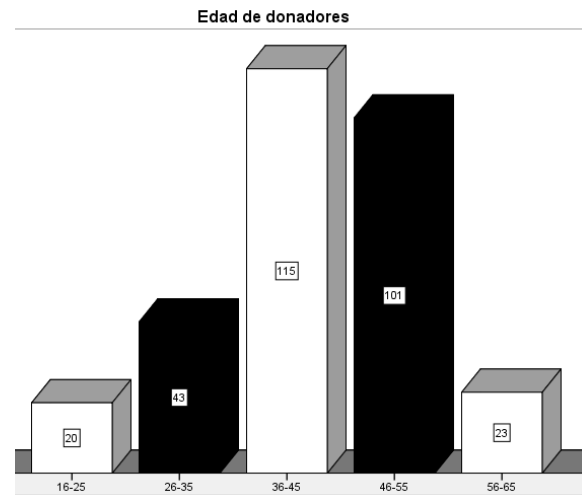


Figura 1. Edad de los donadores

Parentesco	n	%
Padre	96	31.8
Madre	111	36.8
Hijo	2	0.7
Hermano	91	30.1
Tío	2	0.7
Total	302	100

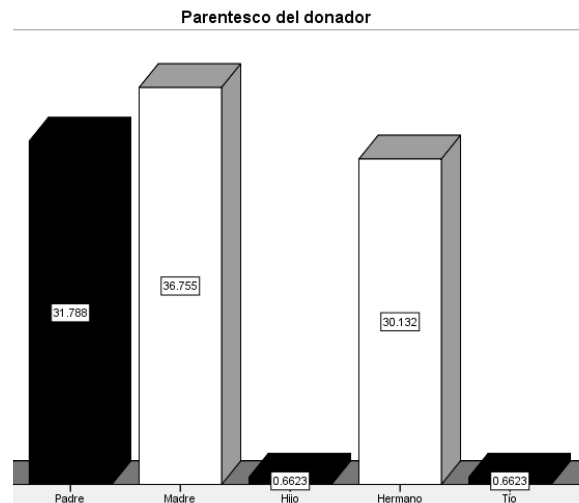
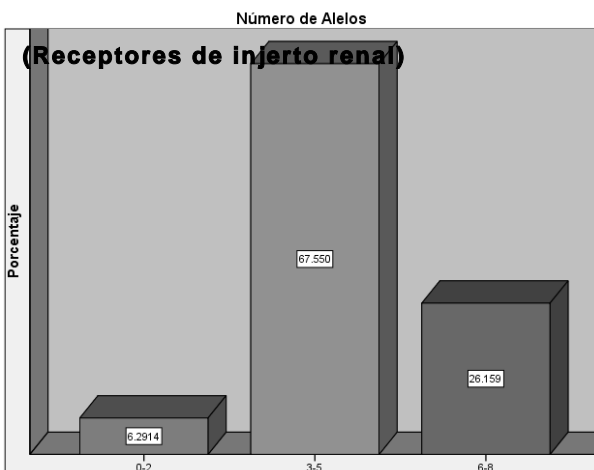


Figura 2. Parentesco de los donadores

Tabla 2. Parentesco de los donadores

El mayor número de compatibilidades correspondió a 4 alelos en 111 parejas (36.7%), seguidas de 5 compatibilidades en 59 (19.5%), posteriormente 6 compatibilidades en 41 parejas (13.57%). TABLA 3 Y FIG 3



Alelos		
Alelos	n	%
0	4	1.3
1	4	1.3
2	11	3.6
3	34	11.3
4	111	36.8
5	59	19.5
6	41	13.6
7	19	6.3
8	19	6.3
Total	302	100.0

Figura 3. Numero de alelos compartidos

Tabla 3. Alelos compartidos

El sexo de los receptores se distribuyó con 183 pacientes del sexo masculino (60.6%) y 119 sexo femenino (39.4%). Con un promedio de edad de 25.8 años (DE 7.88). La disfunción del injerto renal se presentó en 102 pacientes (33.8%), y la relación con el número de número de alelos compartidos fue de 8,7,6,5,4,3,2,1,0 en 6,5,12,21,38,12,6,1,1 pacientes y el promedio de elevación de creatinina fue de 1.08 mg/dL (DE 1.45). El mayor número de disfunción se presentó de 3 a 5 alelos compartidos (69.6%). FIG 11 anexo

El rechazo del injerto se presentó en 44 pacientes (14.6%); correspondiendo a pacientes que compartían 8, 6, 5, 4, 3 y 2 alelos con 3, 6, 9, 14, 7, y 5 pacientes respectivamente, en el grupo de 5 a 3 compatibilidades el porcentaje de rechazo fue de 75% del total de los presentados FIG 9 Y 10 anexo

En la población estudiada no encontramos asociación estadísticamente significativa con el número de alelos compartidos con la presencia de disfunción (p 0.39) y rechazo del injerto renal (p 0.23).

DISCUSION

En 1966, Terasaki et al reportaron la asociación entre los resultados de trasplantes con órganos de donante cadáver y la compatibilidad HLA donante-receptor. Desde entonces ha mejorado la comprensión de las bases inmunológicas de la relación incompatibilidad HLA-rechazo del injerto en sus niveles celular, molecular y genético.

Sheldon en 1999 trato de establecer la influencia que la histocompatibilidad HLA tenía en la sobrevida del injerto y su relación con los episodios de rechazo en 261 pacientes de trasplante cardiaco, encontrando una sobrevida a los 6 meses de 85% en pacientes con 0-3 incompatibilidades y 69% en pacientes con más de 4 incompatibilidades. Reflejándose dichos episodios de rechazo en la sobrevida a largo plazo del injerto²³.

Actualmente siguen en controversia el real impacto de la histocompatibilidad en la sobrevida del injerto, y especialmente, la selección de pacientes receptores de órganos basada en compatibilidad HLA.

La discusión de estos aspectos es debido, entre otros hechos, a la notoria mejoría en la sobrevida asociada a las nuevas drogas inmunosupresoras fundamentalmente tras la introducción de los anticalcineurínicos, así como los esquemas de inducción y tratamiento que son individualizados para cada paciente.

Existen varios factores tanto inmunológicos como no inmunológicos que pueden influir en la sobrevida del injerto renal, por lo que se considera multifactorial la etiopatogenia del rechazo y la disfunción de injerto. Dentro de otros factores no inmunológicos para la sobrevida influye la duración de la isquemia fría, prolongación del tiempo para decisión de la donación renal (2 años o más) y el deterioro generalizado del receptor, así como persistencia de hipertensión arterial sistémica.

A pesar de las innumerables publicaciones sobre el tema, la controversia pareciera persistir debido a la inapropiada extrapolación a la población general de

resultados provenientes de grupos específicos, y a la asociación del nivel de histocompatibilidad con variables independientes.

En nuestra población predominó como donador el sexo femenino en un 55.3%, siendo el parentesco más frecuente la madre en un 68.5% (111 donadores); el promedio de edad fue de 42 años y número de alelos compartidos fue de 4 en el 36,75% seguido de 5 compatibilidades en el 19.6%. La frecuencia de disfunción fue de 33.8% (102 pacientes) y de rechazo 14.6%(44 pacientes), no se asoció el número de alelos compartidos con la presencia de disfunción o rechazo. Se obtuvieron tendencias muy semejantes a las descritas por Martínez et al en 1995, que estudiaron la sobrevida del injerto renal a 5 años y la influencia de la histocompatibilidad HLA en 100 trasplantes, encontrando una tendencia a mejor sobrevida para mayores compatibilidades HLA sin embargo, con resultados sin significancia estadística²¹.

En el estudio de Held et al²², incluyeron 30,564 pacientes trasplantados, estimaron la incompatibilidad HLA, encontrando al año un 84% de sobrevida en pacientes sin incompatibilidades y un 77% de sobrevida en pacientes con 4 incompatibilidades HLA. Concluyendo que existe una mayor sobrevida a 5 años en pacientes con mayor compatibilidad. Encontrando mayor número de disfunción en pacientes que presentaban de 3 a 6 alelos compartidos sin embargo, tampoco tuvo significancia estadística.

En estudios previos realizados al igual que en nuestra población, no se ha podido establecer relación entre compatibilidad HLA y la presencia de disfunción o rechazo en pacientes trasplantados, sobre todo de donador vivo. Parte de estos resultados están modificados dado que los pacientes que no presentaron ningún haplotipo de compatibilidad recibieron terapias de inducción más potentes (anticuerpos policlonales), así como inmunosupresión de mantenimiento más intensa.

CONCLUSIONES

1. El sexo que predominó de donadores fue femenino 55.2%, masculino en 44.7%
2. El promedio de edad de los donadores fue de 42 años.
3. El parentesco de los donadores en su mayoría fueron los padres, predominando la madre en un 36.7% y el padre 31.7%.
4. La edad promedio de los receptores fue de 25.8 años. Con un 60.6% hombres y 39.4% mujeres.
5. La mayor compatibilidad de alelos encontrada fue de 4 con un 36.7%.
6. La frecuencia de disfunción del injerto renal se presentó en el 33.1%
7. La frecuencia de rechazo en 14.6 %.
8. La elevación de creatinina promedio fue de 1.08 mg/dl.
9. No se asoció el número de alelos compartidos con la disfunción y el rechazo del injerto renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Iáñez E. Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. España.
2. Muro M, Alvarez M, Moya M. Histocompatibilidad en Trasplantes. Capítulo 39.
3. Parrilla P, Ramirez P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Aran ediciones 2008.
4. Salzano M. Molecular Variability in Amerindians: Widespread but Uneven Information. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2002 74 (2); 223-263.
5. Jaime Pérez JC. Biología del sistema de antígenos leucocitarios humanos y su importancia en trasplantes. *Medicina Universitaria* 2001; 3 (12): 149-52
6. Torrez SJ, Torrez SJ, Espinoza DE, Gutiérrez MJ. Sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal en un centro hospitalario. *Gac Med Bol*. 2011, vol.34, n.2, pp. 87-90.
7. Rostami Z, Shafighiee N, Mahdi M, Einollahi B. Influence of Donors and Recipients HLA Typing on Renal Function Immediately After Kidney Transplantation. *Nephro Urol Mon*. 2013 November; 5(5): 988-91.
8. Norman DJ. Primer on Transplantation. Second edition. New Jersey, USA: American Society of Transplantation National Office. 2001.
9. Class F, Roelen D, Mulder A, Doxiadis I, Oudshoorn M, Heemskerk M. Differential immunogenicity of HLA Class I alloantigens for the humoral versus the celular immune response: "Towards tailor-made HLA mismatching". *Hum Immunolo*. 2006. 67; 424-9.
10. Cortes L, Baltazar L, Lopez M, Olivares N, Ramos C, Salazar M. HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. *Hum Immunol*. 2004. 65; 1469-76.
11. Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock R, Forbes S, et al. "Variation Analysis and Gene Annotation of Eight mhc Haplotypes: The mhc Haplotype Project", *Immunogenetics*. 2008. 60 (1); 1-18.

12. Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, Guégan J, Guernier J, Balloux J. "Pathogen-Driven Selection and Worldwide HLA Class I Diversity", *Current Biology*. 2005. 15 (11); 1022- 1027.
13. Kaneko K, Ishigami S, Kijima Y, Funasako Y, Hirata M, Okumura H, et al. "Clinical Implication of HLA Class I Expression in Breast Cancer", *BMC Cancer*. 2011. 11; 454.
14. Ding B, Lundström E, Seielstad M, Plenge R, Oksenberg J, Gregersen P, Alfredsson L. "Different Patterns of Associations with Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive and Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis in the Extended Major Histocompatibility Complex Region", *Arthritis and Rheumatism*. 2009. 60 (1); 30-38.
15. Novembre J, Han E. "Human Population Structure and the Adaptive Response to Pathogeninduced Selection Pressures", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2012. 367 (1590); 878-886.
16. Yunis E, Larsen C, Fernández M, Zuheir L, Romero T, Chester A. "Inheritable Variable Sizes of dna Stretches in the Human mhc: Conserved Extended Haplotypes and their Fragments or Blocks", *Tissue Antigens*, 2003; 62 (1), 1-20.
17. Cao Q, Xie D, Liu J, Zou H, Zhang Y, Chen P. HLA Polymorphism and Susceptibility to End-Stage Renal Disease in Cantonese Patients Awaiting Kidney Transplantation. 2014. 9 (3); 1-6.
18. Flores J, Portilla F, Delgado B, Octavio M, Benítez R, González A, Bazán A. Marcadores de susceptibilidad en pacientes trasplantados de riñón del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(4):219-225.
19. Brito-García A, Gutiérrez GF, Trujillo AY, Peña FN, Barberia TD, et al. Anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(3): 275-281

20. Arrazola GA, Martínez JC. Histocompatibilidad en el programa donación cadáver para trasplante renal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44 (Supl 2): 19-23.

ANEXOS.

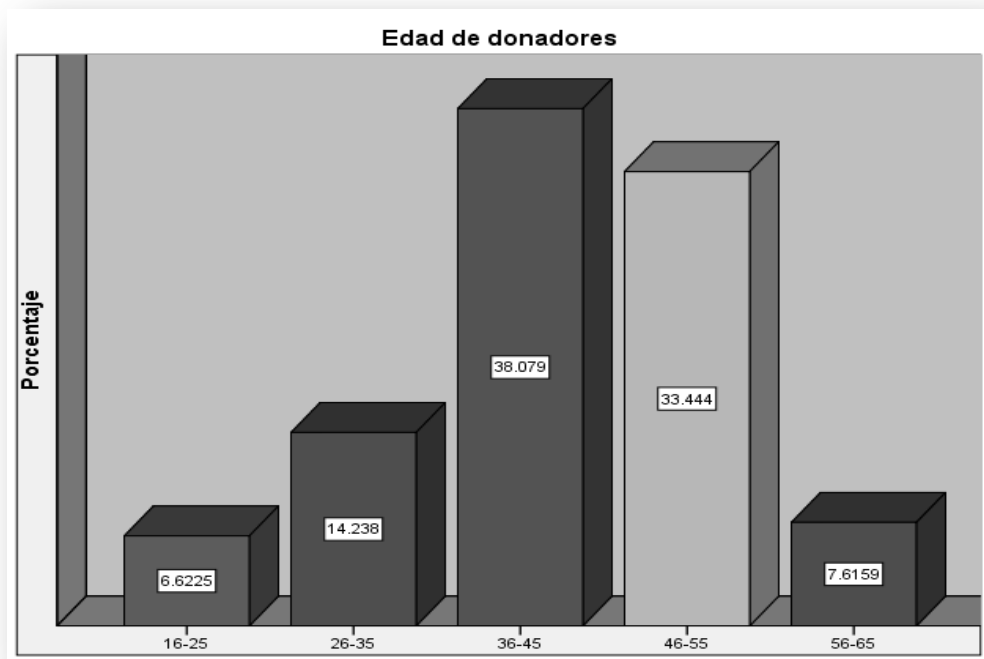


Fig. 4. Edad de los donadores en un 38.0% fueron entre los 36 a 45 años de edad, en un 33.4% eran entre 46 a 55 años de edad.

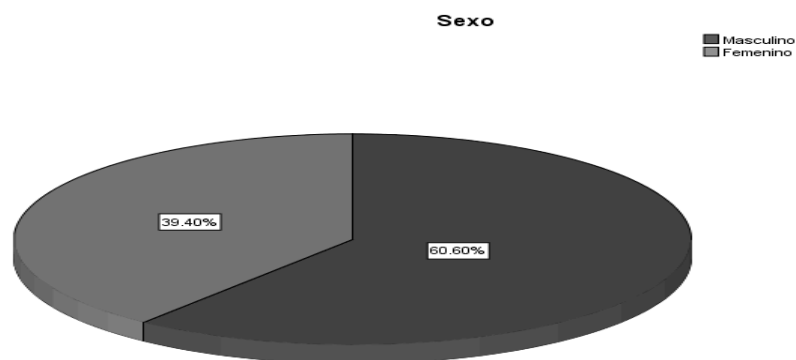


Fig. 5. Pacientes receptores, fueron 183 hombres (60.5%) y 119 mujeres (39.4%).

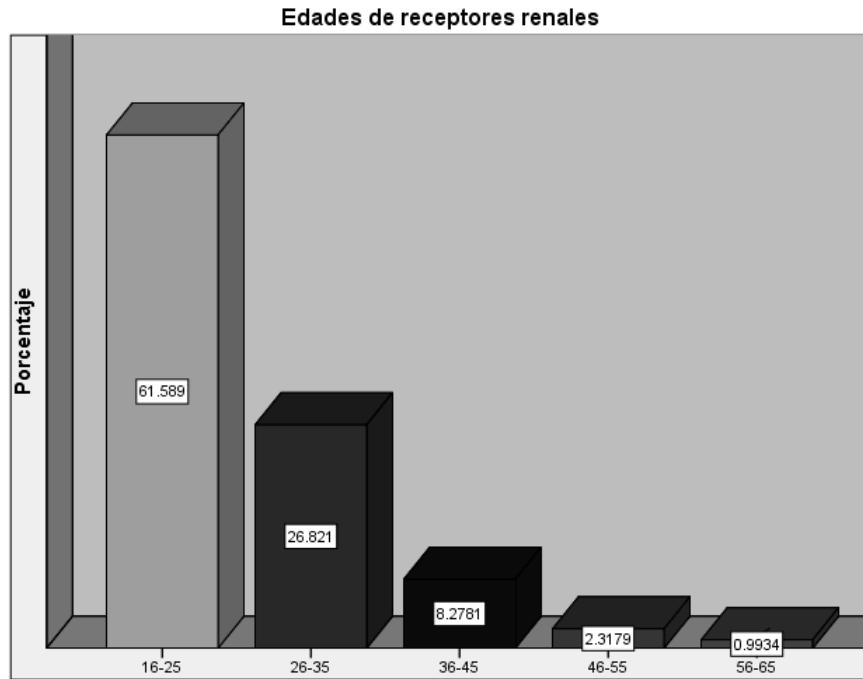


Fig. 6. Edad de los receptores en un 61.5% fueron entre los 16 a 25 años de edad, en un 26.8% eran entre 26 a 35 años de edad.

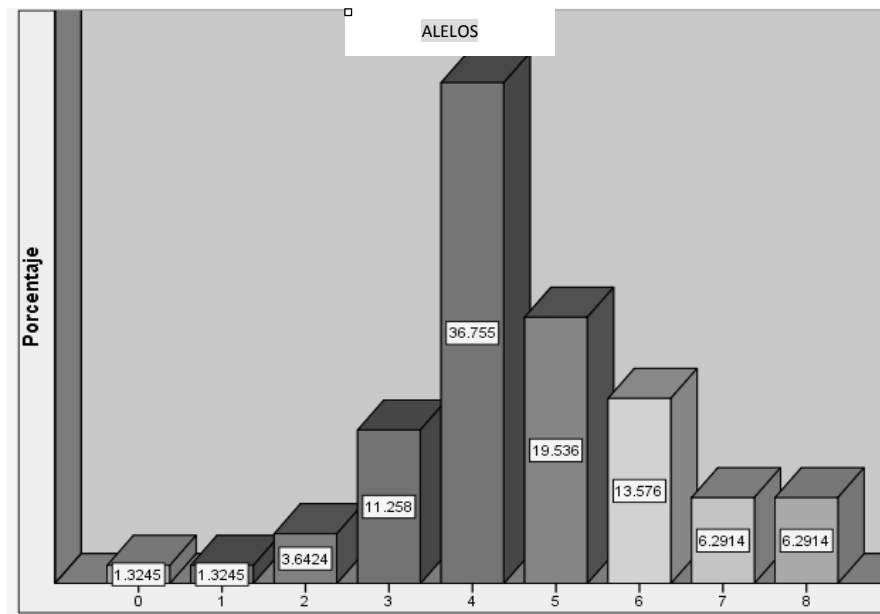


Fig. 7. El mayor número de alelos compartidos fue de 4 con un 36.7%, seguido de compatibilidad de 5 alelos con 19.5%.

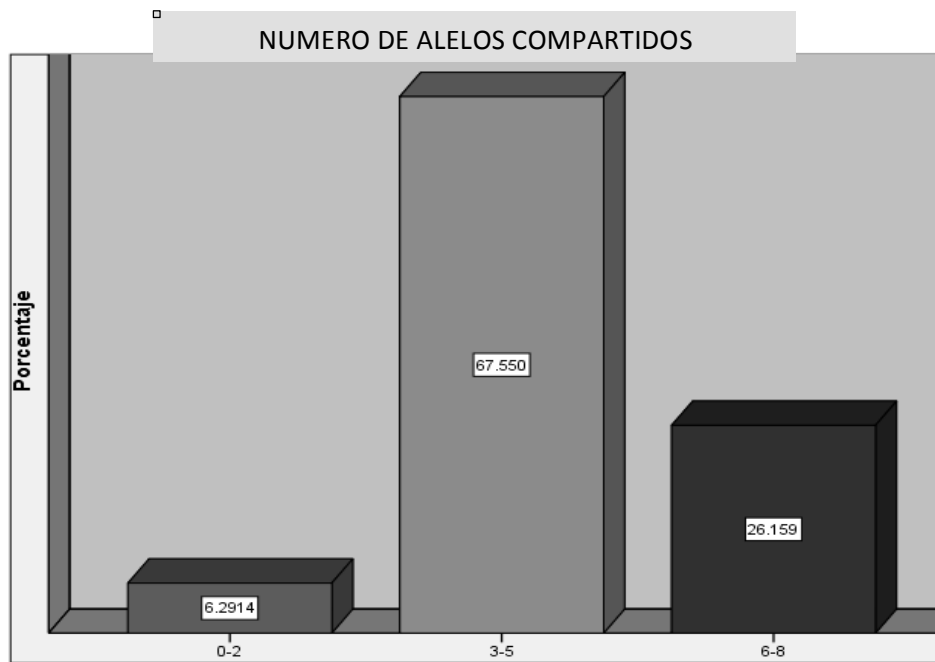


Fig. 8. El mayor número de alelos compartidos en un 67.5% fueron entre 3 a 5

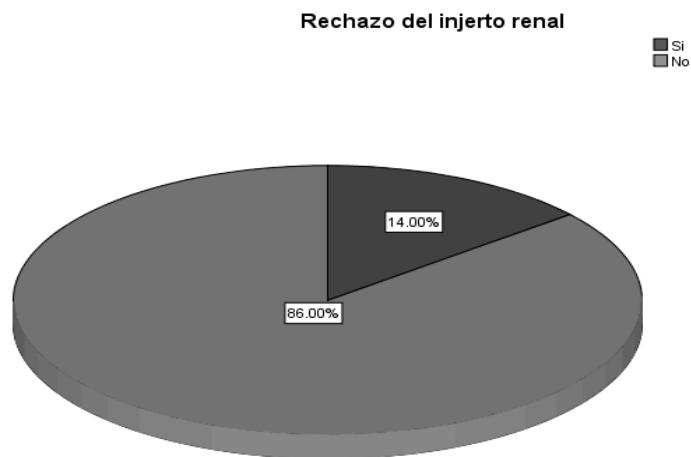


Fig. 9. Se presentó rechazo agudo en 86% de los pacientes, 14% no presento datos de recazo.

Rechazo del injerto renal * Alelos (Receptores de injerto renal)

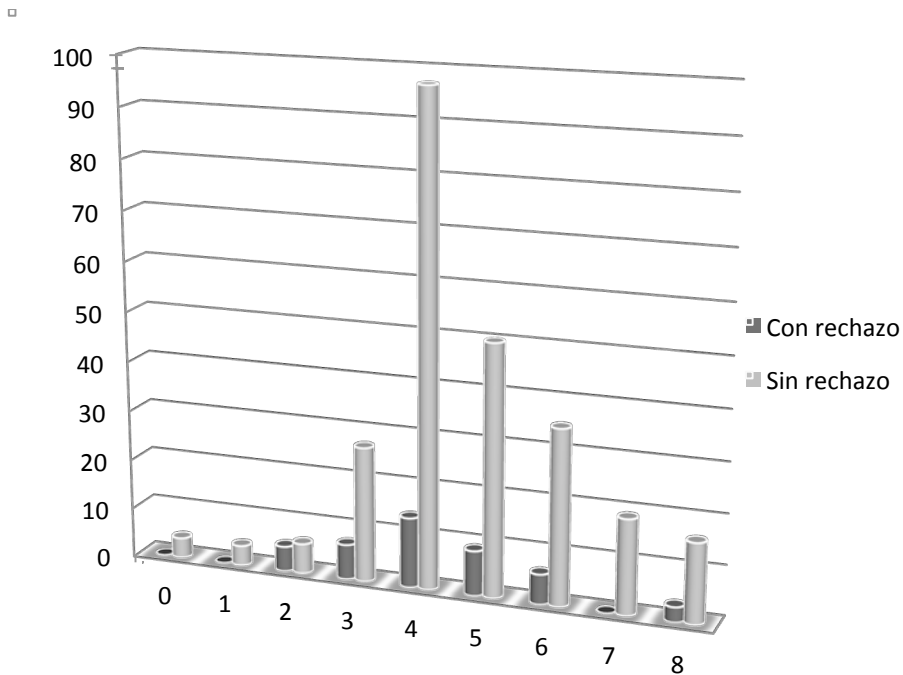


Fig. 10. El rechazo del injerto se presentó en 44 pacientes (14.6%), correspondiendo a pacientes que compartían 3, 4 y 5 alelos.

Disfunción del injerto renal * Alelos (Receptores de injerto renal)

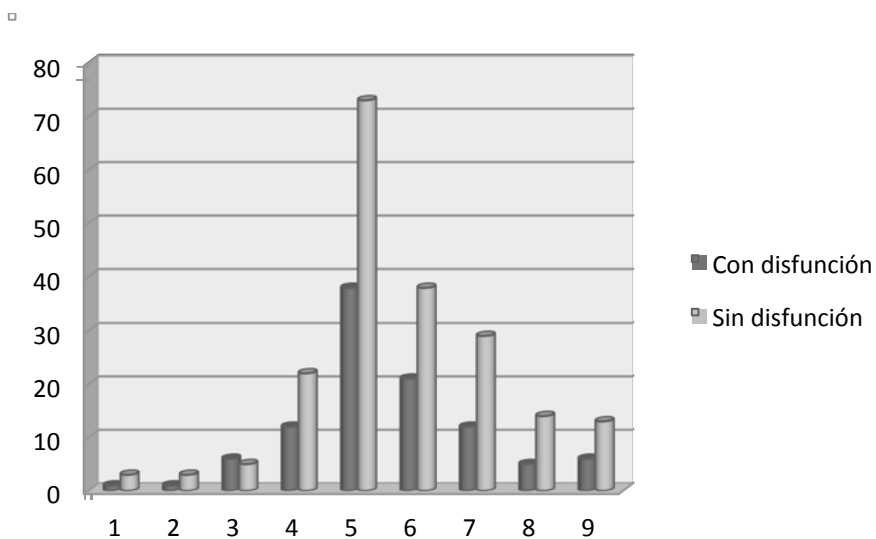


Fig. 11. La disfunción del injerto renal se presentó en 102 pacientes (33.8%), y la mayor relación con el número de alelos compartidos fue de 5 y 6.

Correlaciones

		Alelos (Receptores de injerto renal)	Rechazo del injerto renal
Alelos (Receptores de injerto renal)	Correlación de Pearson	1	.069
	Sig. (bilateral)		.230
	N	302	302
Rechazo del injerto renal	Correlación de Pearson	.069	1
	Sig. (bilateral)	.230	
	N	302	302

Correlaciones

		Alelos (Receptores de injerto renal)	Disfunción del injerto renal
Alelos (Receptores de injerto renal)	Correlación de Pearson	1	.049
	Sig. (bilateral)		.392
	N	302	302
Disfunción del injerto renal	Correlación de Pearson	.049	1
	Sig. (bilateral)	.392	
	N	302	302

Tabla 5.