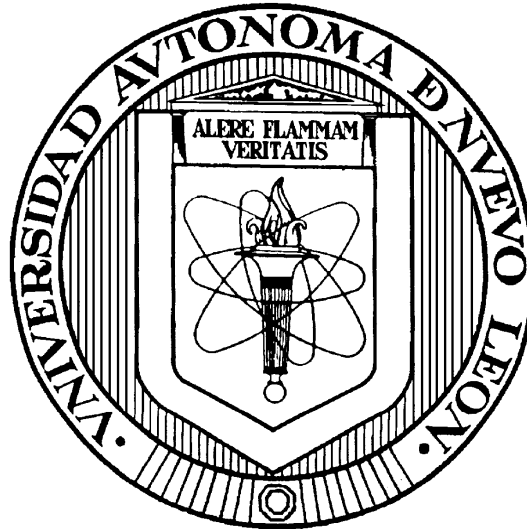


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“IMPACTO DE LA FALTA DE REPRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS HLA EN
KITS DE BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA EL
DONADOR EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO”**

Por:

Q.B.C. Alejandro Guillermo Flores Núñez

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA**

JULIO, 2026

**“IMPACTO DE LA FALTA DE REPRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS HLA
EN KITS DE BÚSQUEDA DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA
EL DONADOR EN EL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO”**

Aprobación de la tesis:



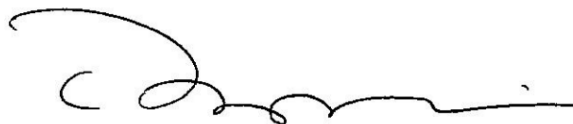
Dr. José Carlos Jaime-Pérez
Director de tesis



Dr. David Gómez-Almaguer
Codirector de tesis



Dr. César Homero Gutiérrez Aguirre
Miembro del comité de tesis



Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Servicio de Hematología, dirigido por el Dr. David Gómez Almaguer, por abrirme sus puertas y permitirme desarrollar este trabajo con el cual deseo obtener mi grado de maestría. A la Q.C.B. E. en H. Rosario Salazar-Riojas, jefa de laboratorio del Servicio de Hematología. A la Universidad Autónoma de Nuevo León y al Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Quiero agradecer y dedicar este trabajo a mi familia, a mi abuelo Salvador Núñez de Santiago que en paz descansa, a mi madre, a mi padre y a mi hermana, quienes a pesar de todo siempre me dieron su cariño, amor, comprensión y, sobre todo su tiempo, para impulsarme a seguir cuando la distancia se sentía muy grande. A ustedes les dedico mis esfuerzos y la experiencia de vida y desarrollo personal que me han permitido disfrutar.

A mis amigos, de quienes me perdí cumpleaños, reuniones y momentos únicos, y aun así me motivaron a continuar con este sueño, ustedes más que nadie sabe cuánto lo he anhelado y cuánto me ha costado.

A mis compañeros de generación, en quienes encontré colegas, admiración, risas, cariño, un hombro para llorar, pero más que eso grandes amigos a quienes no pretendo olvidar nunca.

A todos los excelentes y honorables químicos, técnicos, enfermeros, profesores, médicos y demás personal que conocí durante mi estancia en el Servicio de Hematología, quienes pusieron su grano de arena para la realización de este trabajo. Me llevo de todos ustedes sus mejores enseñanzas.

Porque el conocimiento y el amor no son nada si no se comparte, gracias totales.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	8
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	8
Capítulo V	
8. MATERIAL Y MÉTODOS	10
Capítulo VI	
14. RESULTADOS	17
Capítulo VII	
15. DISCUSIÓN	24
Capítulo VIII	
16. CONCLUSIÓN	32

Capítulo IX

17. BIBLIOGRAFÍA	33
------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables	13
Tabla 2. Análisis descriptivo de la población	17
Tabla 3. Frecuencia alélica en la población de donadores.....	18
Tabla 4. Complicaciones post-trasplante según representación en el kit DSA	20
Tabla 5. Subcategorización de pacientes con representación alélica incompleta...	22
Tabla 6. Complicaciones postrasplante subcategorización de pacientes sin representación alélica completa	23
Tabla 7. Comparativa de la frecuencia alélica documentada en población mexicana y la observada.....	24

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Supervivencia libre de evento (Recaída) según representación alélica en el kit de DSA.	21
Figura 2. Supervivencia acumulada según representación alélica en el kit de DSA.	21

LISTA DE ABREVIATURAS

- Haplo-TCH:** Trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas.
- HLA:** Antígeno leucocitario humano (Human Leukocyte Antigen, por sus siglas en inglés).
- MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex, por sus siglas en inglés).
- MAC:** Complejo de ataque a la membrana (Membrane Attack Complex, por sus siglas en inglés).
- DSA:** Anticuerpos específicos contra el donador (Donor Specific Antibodies, por sus siglas en inglés).
- CIBMTR:** Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- SAB:** Perlas de antígeno individual (Single Antigen Bead, por sus siglas en inglés).
- PCR-SSO:** Reacción en cadena de la polimerasa con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia.
- PCR-SSP:** Reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de secuencia.
- NGS:** Secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, por sus siglas en inglés).
- MFI:** Intensidad de fluorescencia media (Median Fluorescence Intensity, por sus siglas en inglés).
- G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte Colony Stimulating Factor, por sus siglas en inglés)
- CIMED:** Plataforma de expediente médico.
- CILAB:** Plataforma de expediente de laboratorio.
- SLC:** Síndrome de Liberación de citocinas.
- EICH:** Enfermedad injerto contra huésped.
- OS:** Supervivencia acumulada (Overall Survival, por sus siglas en inglés).
- EFS:** Supervivencia libre de evento (Event Free Survival, por sus siglas en inglés).

1. RESUMEN

El trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (haplo-HCT) es una opción terapéutica para pacientes con enfermedades hematológicas sin donador histocompatible idéntico. La detección de anticuerpos específicos contra el donador (DSA) mediante plataformas de microesferas de antígeno único (SAB) es fundamental en su evaluación pretrasplante; sin embargo, estos kits comerciales están validados principalmente en poblaciones europeas, lo que puede generar falsos negativos en poblaciones con alta variabilidad genética como la mexicana.

Este estudio retrospectivo analizó 175 parejas receptor/donador que recibieron un haplo-HCT en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la UANL entre 2019 y 2024. El 53.7% de los pacientes presentó representación alélica incompleta en el kit DSA, con menor representación en antígenos de clase I (53.1%) que de clase II (73.7%). Los alelos más frecuentes fueron consistentes con la genética de la población mexicana del noreste.

La comparación de desenlaces clínicos entre el grupo con representación completa e incompleta no mostró diferencias significativas en prendimiento mieloide ni plaquetario, falla del injerto, quimerismo, infecciones, hospitalizaciones, EICH, recaída ni mortalidad. El único hallazgo significativo fue una mayor incidencia de síndrome de liberación de citocinas grado 1 en el grupo con representación incompleta ($p=0.029$), sin un impacto en peores desenlaces.

Se concluye que la representación alélica incompleta del kit no tuvo impacto clínico significativo en esta cohorte, probablemente porque los DSA no detectados, de haber existido, correspondían a anticuerpos con MFI bajo y sin relevancia clínica.

2. INTRODUCCIÓN

El trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una de las diversas opciones de tratamiento para pacientes que cursan padecimientos hematológicos, este procedimiento consiste en la eliminación de células malignas utilizando un esquema de acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia en distintas intensidades, seguida de la infusión de progenitores hematopoyéticos para restaurar el funcionamiento normal de la hematopoyesis en médula ósea (1). Dentro del TCH, existen distintos tipos o modalidades dependiendo del origen de las células madre que serán infundidas y la relación entre donador y receptor:

- **Autólogo:** El paciente actúa como donador y receptor de las células madre hematopoyéticas.
- **Alogénico idéntico relacionado:** El donador de las células madre hematopoyéticas es un familiar de primer grado (hermano) que es histocompatible con el receptor.
- **Alogénico idéntico no relacionado:** El donador de las células madre hematopoyéticas no está relacionado con el receptor, pero es histocompatible.
- **Alogénico haploidéntico:** El donador de células madre hematopoyéticas presenta al menos un 50% de histocompatibilidad con el receptor y puede ser relacionado o no relacionado.

El trasplante alogénico haploidéntico de células hematopoyéticas (Haplo-TCH) es una de las modalidades mayormente utilizadas debido a que existe una mayor disponibilidad de posibles donadores. Sin embargo, la histocompatibilidad y las interacciones entre los antígenos HLA del donador y el receptor han demostrado ser un obstáculo en la asimilación del injerto, además de suponer un factor de riesgo a padecer diversas complicaciones asociadas al Haplo-TCH.(2)

Histocompatibilidad en el Haplo-TCH

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas en inglés), son un conjunto de glucoproteínas presentes en la mayoría las células como antígenos de la superficie celular. Juegan un rol importante en la respuesta inmune innata ya que reconocen y diferencian los antígenos propios de los ajenos al organismo, lo que permite iniciar la respuesta inmune ante antígenos desconocidos potencialmente patógenos. (3)

Los antígenos del HLA son altamente polimórficos y se dividen en clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) y clase II (HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1, HLA-DRB3/4/5). Los loci de los genes que codifican a las proteínas del HLA están ubicados dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en el brazo corto del cromosoma 6. Siguen un patrón de herencia mendeliana y en la concepción se hereda un haplotipo de cada padre que se segrega en forma de bloque. (4)

En el contexto del trasplante alogénico, este se puede definir como “idéntico” cuando la compatibilidad entre los loci del HLA del donador y el receptor es del 100%, es decir, 8/8 loci compartidos, o “haploidéntico” cuando se comparten al menos 50% de los loci (4/8). Las guías internacionales del CIBMTR recomiendan como primera opción seleccionar un donador relacionado idéntico (8/8) tipificado por técnicas de mediana o alta resolución. Cuando esto no es una posibilidad, un donador no relacionado idéntico puede ser considerado. (5)

El Haplo-TCH es una opción terapéutica potencialmente curativa para pacientes con padecimientos hematológicos que, por diversas cuestiones, no pudieran ser candidatos a un trasplante autólogo, no poseen familiares directos HLA idénticos o que la búsqueda de donadores idénticos no relacionados a través de registros de donadores no es una opción debido a tiempo o logística del trasplante. (2)

La histocompatibilidad en el trasplante haploidéntico juega un papel fundamental en la prevención de complicaciones postrasplante. La selección de donantes con características inmunológicas óptimas, como la compatibilidad en ciertos loci del HLA, puede influir en la incidencia de recaída. Por ejemplo, se ha observado que la incompatibilidad en HLA-DRB1 puede reducir la tasa de recaída, mientras que la compatibilidad en HLA-C se asocia con una menor incidencia de EICH crónico. (5)

Anticuerpos anti-HLA

La histocompatibilidad en el Haplo-TCH toma un papel importante debido a la posibilidad de que el receptor presente aloinmunización contra las proteínas del HLA de las células del donador previo o posterior al Haplo-TCH. Los anticuerpos anti HLA pueden existir de manera natural en pacientes sanos debido a la exposición a diversos antígenos ambientales, sin embargo, el embarazo o transfusiones previas pueden provocar la producción de anticuerpos dirigidos a antígenos del HLA. (6)

La respuesta inmune inicial ante antígenos HLA desconocidos está mediada por una respuesta celular de parte de los linfocitos T CD4+ y T CD8+ generando un rechazo agudo. Por otro lado, los antígenos del donador presentados mediante las moléculas clase II del HLA provocan una respuesta humoral de parte de los linfocitos B del receptor. A su vez, los linfocitos T CD4+ foliculares activan a linfocitos T CD8+ efectores y linfocitos B productores de anticuerpos, lo que provoca un efecto citotóxico mediado por anticuerpos activadores del complemento sobre las células del donador.(7)

Efectos adversos asociados a anticuerpos anti-HLA dirigidos en el Haplo-TCH

En el contexto del Haplo-TCH, la presencia de anticuerpos anti HLA dirigidos contra antígenos no compartidos con el donador están relacionados a una mayor incidencia de falla primaria del injerto. Estos anticuerpos de tipo IgG denominados DSA (Donor Specific Antibodies por sus siglas en inglés) se generan en respuesta a la sensibilización previa a antígenos HLA extraños

después de una sensibilización como sucede en el embarazo, transfusiones o trasplantes previos, sin embargo, pueden presentarse en individuos sanos.(8)

Representan uno de los principales retos en el Haplo-TCH debido a que los DSA están fuertemente implicados en la falla primaria del injerto, ya que pueden mediar un rechazo humoral a través de la activación de la cascada del complemento. Cuando los DSA se unen a los antígenos HLA del injerto, activan la proteína C1q, lo que inicia la cascada del complemento y culmina en la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC), provocando la lisis celular del injerto (9). Los anticuerpos anti-DSA han sido previamente asociados con una menor tasa de sobrevida general y sobrevida libre de recaída y mortalidad tardía en el trasplante haploidéntico. (10)

No todos los pacientes con DSA experimentan rechazo inmediato, factores como el tipo de régimen de acondicionamiento, la fuente de células madre y las terapias inmunosupresoras postrasplante, como la ciclofosfamida, pueden modular la respuesta inmune y permitir el injerto a pesar de la presencia de DSA. (11)

Identificación de anticuerpos anti-HLA utilizando la plataforma LUMINEX

La plataforma Luminex permite la detección y cuantificación simultánea de múltiples analitos en una sola muestra, utilizando microesferas de poliestireno fluorescentes, las microesferas se diferencian unas de otras utilizando un código de color y cada una puede identificarse en base a su espectro de emisión. Para la detección de DSA se utilizan microesferas de antígeno único (SAB, por sus siglas en inglés), las cuales están recubiertas cada una con un antígeno HLA en específico. (12)

Las microesferas se incuban con el suero del receptor del trasplante, si el suero contiene anticuerpos anti-HLA, estos se unirán a las microesferas correspondientes. Tras la incubación, se añade un anticuerpo anti-IgG humano marcado con un fluorocromo, comúnmente ficoeritrina (PE), el cual se une a los anticuerpos adheridos a los antígenos de las microesferas. (13)

La mezcla se analiza en un citómetro de flujo de fase sólida, el cual utiliza dos láseres: un láser rojo para identificar las microesferas en base a su código de color y otro láser verde para detectar la señal de PE evidenciando la unión del anticuerpo. Esto permite identificar cada microesfera y cuantificar la presencia de anticuerpos específicos en el suero del receptor en unidades de MFI (Median Fluorescence Intensity por sus siglas en inglés). Cada microesfera está recubierta con un antígeno HLA específico y en base al código de color de la microesfera, podemos identificar la unión de un anticuerpo hacia un antígeno HLA específico.(12)

Para determinar si los anticuerpos presentes en el suero del receptor están dirigidos hacia antígenos HLA del donador (DSA) es necesario comparar los anticuerpos detectados en la prueba SAB con el HLA del donador tipificado mediante técnicas como PCR-SSO, PCR-SSP o secuenciación de nueva generación (NGS). De esta manera podemos identificar la presencia de antígenos HLA en el donador, a los cuales el receptor presenta anticuerpos reactivos en la prueba con SAB.(12)

En el caso de que existan DSA, el resultado de MFI puede ser de gran utilidad, ya que valores de MFI >1000-2000 se consideran clínicamente significativos, aunque el umbral puede variar según protocolos. Si no hay DSA detectables, la prueba cruzada virtual es negativa, lo que indica baja probabilidad de rechazo humoral. (14)

Así mismo, es recomendable realizar una prueba cruzada citotóxica para establecer si estos DSA son capaces de fijar el complemento. Si el receptor tiene DSA con altos valores de MFI y capacidad de fijación de complemento, existe un alto riesgo de rechazo mediado por anticuerpos y se deben considerar estrategias para reducir los anticuerpos antes del trasplante o la selección de un donador más compatible. Si el receptor tiene DSA con bajos valores de MFI y sin

activación de complemento, el riesgo es menor, pero aún se requiere monitoreo post-trasplante.(9)

Representación antigénica de la población hispana en DSA

Los paneles que utilizan SAB son herramientas fundamentales para identificar DSA antes del trasplante. Sin embargo, debido al alto polimorfismo del sistema HLA, estos ensayos no siempre reflejan la diversidad antigénica completa, especialmente en poblaciones con alta variabilidad genética como la mexicana. Se ha encontrado que hasta un 11.8% de los antígenos HLA pueden no estar representados en los paneles comerciales, lo que podría resultar en falsos negativos y aumentar el riesgo de rechazo del injerto por DSA no detectados.(8)

Esto es de mayor importancia en poblaciones mestizas o con alto componente indígena, donde la probabilidad de encontrar alelos raros o poco representados es mayor, esto debido a que los paneles comerciales están validados en población norteamericana o europea.

La diversidad genética del sistema HLA en México es el resultado de un proceso de mestizaje involucrando componentes indígenas, europeos y africanos. En la población mexicana, los haplotipos más comunes incluyen combinaciones como A02-B35-DRB104-DQB103:02, con una fuerte presencia de haplotipos nativos americanos que explican más del 50% de la variabilidad genética.(15)

En el noreste de México, específicamente en Nuevo León, esta composición se mantiene, con un 54.53% de ascendencia nativa americana y un 38.67% europea. Los haplotipos predominantes en el noreste mexicano incluyen los antígenos HLA A02-B39-DRB104-DQB103:02, lo que indica una fuerte influencia indígena en la genética de la región. (15)

Debido a esta diversidad antigénica, es necesario contar con paneles de SAB adecuados para nuestra población, que representen fielmente los antígenos HLA

con mayor prevalencia, para evitar falsos negativos en la detección de DSA y optimizar la selección de donadores compatibles.

3. HIPÓTESIS

La ausencia en los kits comerciales de antígenos HLA frecuentes en pacientes del Noreste de México que reciben un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (Haplo-TCH) no permite la detección de anticuerpos en el receptor contra dichos antígenos, lo que se asocia a efectos clínicos adversos.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer cuáles antígenos HLA frecuentes en los receptores de un Haplo-TCH en el noreste de México no se encuentran representados en los kits empleados en la prueba de detección de anticuerpos contra antígenos del donador (DSA).

Objetivos específicos

1. Definir los antígenos HLA preponderantes en los donadores y en los pacientes que recibirán un TCH.
2. Categorizar los resultados de la prueba DSA de acuerdo con el tipo y número de antígenos HLA presentes y ausentes en la prueba.
3. Definir si existe asociación de eventos clínicos adversos en receptores con anticuerpos contra antígenos HLA ausentes en los kits empleados, comparando con receptores sin ausencias de antígenos en la prueba DSA.

5. JUSTIFICACIÓN

Los kits empleados en la detección de anticuerpos en el receptor específicos contra antígenos HLA del donador (DSA, por sus siglas en inglés) son de manufactura comercial y los antígenos del sistema HLA representados en los mismos corresponden principalmente a los encontrados con mayor frecuencia en las poblaciones norteamericana y europea, en la que han sido estandarizados, por lo que es necesario establecer cuáles antígenos frecuentes en la población

Mexicana del Noreste no se encuentran incluidos, por lo que la presencia de anticuerpos contra estos en el receptor no puede ser detectada, además, es relevante investigar si esta condición conduce a efectos clínicos adversos después del trasplante haploidéntico en pacientes con enfermedades hematológicas tratados en un centro académico de referencia.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio exploratorio y retrospectivo, de los pacientes identificados como población hispana, con padecimientos hematológicos malignos o no malignos que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, para recibir un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas a partir de sangre periférica movilizada con G-CSF recolectada por aféresis, en el periodo de junio del 2017 a diciembre del 2024, que cuenten con la prueba para la búsqueda de anticuerpos anti-HLA específicos contra antígenos HLA del donador (DSA) previa al trasplante.

Se analizaron los expedientes clínicos post-trasplante de los pacientes en los cuales no se lograron detectar anticuerpos anti-HLA de manera completa debido a la falta de representación de los antígenos HLA del donador en el kit comercial de la prueba DSA. Los datos se compararon con los de aquellos pacientes en los cuales sí se contó con toda la información derivada de la prueba.

Los eventos clínicos adversos y variables que se estudiaron incluyen: hospitalización, infección, síndrome de liberación de citocinas, falla primaria del injerto, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica en cualquier grado y localización, progresión o recaída de la enfermedad de base, muerte en los primeros 100 días, muerte en el primer año, muerte relacionada al trasplante, sobrevida general y sobrevida libre de evento.

7. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos de los pacientes se obtuvieron del expediente clínico de la plataforma CIMED y de la base de datos electrónica del laboratorio de medicina molecular del Servicio de Hematología. Se estudiaron pacientes identificados como población hispana, de cualquier edad y sexo que se hayan sometido a un trasplante haploidéntico de células madre hematopoyéticas con diagnóstico de algún padecimiento hematológico maligno o benigno, a quienes se les haya realizado la búsqueda de anticuerpos contra los antígenos HLA del donador con la prueba DSA previo al trasplante.

Se incluyeron los registros del total de los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico de células madre hematopoyéticas cuya determinación de anticuerpos específicos anti-HLA haya sido realizada en el Laboratorio de Medicina Molecular en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González UANL.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron de manera retrospectiva los expedientes clínicos y de laboratorio de pacientes, que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL, en el periodo de junio del 2017 a diciembre del 2024. Los datos de los pacientes se obtuvieron del expediente clínico de la plataforma CIMED, CILAB y de la base de datos electrónica del laboratorio de medicina molecular del Servicio de Hematología. Se integraron en una base de datos del programa Excel, para analizarse posteriormente en el programa SPSS V.25

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad y sexo.
- Pacientes que se hayan sometido a trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas obtenidas de la sangre periférica por leucoféresis.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad hematológica maligna o benigna.
- Pacientes que hayan recibido el trasplante haploidéntico de familiares directos, como padre, madre o hermanos.
- Que la compatibilidad de antígenos HLA-A, -B, -C y –DRB1 entre donador y receptor sea haploidéntica (4/8).
- Pacientes a los que se haya realizado la determinación de anticuerpos anti-HLA antes del trasplante.
- Pacientes con un único trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el periodo a analizar.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo expediente clínico no contara con la información completa requerida por el protocolo de investigación (tipificación completa de HLA de alta resolución, resultados de la prueba de DSA, seguimiento de la historia clínica postrasplante).

Criterios de eliminación

- No aplica

9. ASPECTOS ÉTICOS

La prueba para la búsqueda de DSA, así como los procedimientos y exámenes para diagnóstico, tratamiento, seguimiento y control de los sujetos, fueron realizados con anterioridad en el Servicio de Hematología; toda la información necesaria se recabó de los expedientes clínicos de los pacientes y de la base de datos electrónica del Servicio, por lo que no se hicieron intervenciones en los sujetos para la realización de este protocolo.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se establece que este protocolo pertenece a una investigación sin riesgo, debido a que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación retrospectivos y que no realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los individuos que participaron en este estudio.

El responsable se aseguró de que los datos personales contenidos en las bases de datos sean pertinentes, correctos y actualizados para los fines para los cuales fueron recabados, veló por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Este protocolo con clave HE25-00014 fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

10. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en el software IBM SPSS Statistics para Windows v. 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes. Las variables continuas (numéricas) se describieron como medias, desviación estándar, medianas y rangos. Para las variables categóricas se analizó frecuencias y porcentajes, además de la asociación entre grupos con la prueba exacta de Fisher. (16–19)

El método Kaplan-Meier se empleó para estimar la supervivencia general (OS, *overall survival*) y se comparó con la prueba log-rank. Lo mismo aplica para la determinación de la sobrevida libre de evento (EFS, *event-free survival*). La supervivencia general se midió desde el momento del trasplante hasta el momento de la muerte o hasta la última visita al servicio registrada; la EFS desde el TCH hasta la recaída o muerte del paciente. (18,20)

11. TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN VARIABLES

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Forma de reporte	
Edad	Edad en años	Cuantitativa, discreta	Media y DE o mediana y RIC	años
Género	Género	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Masculino Femenino
Diagnóstico	Diagnóstico hematológico de base	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Leucemia mieloide aguda Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoide aguda Leucemia linfoide crónica Linfoma no Hodgkin Linfoma de Hodgkin Mielodisplasia
Antígenos HLA del receptor	Antígenos HLA identificados en el receptor mediante tipificación de mediana o alta resolución	Cualitativa, nominal	Formato de mediana y alta resolución (ej. A*02:01, B*35:01, DRB1*13:02, etc.)	Acorde a la nomenclatura de EFI
Antígenos HLA del donador	Antígenos HLA identificados en el receptor mediante tipificación de mediana o alta resolución	Cualitativa, nominal	Formato de mediana y alta resolución (ej. A*02:01, B*35:01, DRB1*13:02, etc.)	Acorde a la nomenclatura de EFI
Representación de antígenos HLA en kits DSA	Presencia o ausencia de los antígenos HLA del donador en el kit	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No

Presencia de DSA	Resultado positivo en la prueba de anticuerpos dirigidos contra antígenos del donador	Cualitativa, continua	Frecuencia y porcentaje (MFI > 1,000)	Si No
Presencia de DSA contra antígenos no representados	Presencia de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra antígenos ausentes en el kit DSA	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No
Prendimiento mieloide	Tiempo hasta la recuperación mieloide posterior al trasplante $\geq$ 500/uL por 3 días consecutivos	Cuantitativa, continua	Media y DE o mediana y RIC	Días
Prendimiento plaquetario	Tiempo hasta la recuperación mieloide posterior al trasplante $\geq$ 20,000/uL por 3 días consecutivos	Cuantitativa, continua	Media y DE o mediana y RIC	Días
Quimerismo	Porcentaje de células del donador presentes en el receptor	Cuantitativa continua	Frecuencia y porcentaje	Si No
Síndrome de liberación de citocinas	Diagnóstico clínico documentado por el equipo médico	Cuantitativa, continua	Frecuencia y porcentaje	Si No

Falla de prendimiento	Ausencia de prendimiento mieloide o plaquetario	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Sí No
Hospitalización	Internamiento hospitalario	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Sí No
Fiebre y Neutropenia	Episodio de pico febril > 38.1 grados con neutropenia	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No
Infecciones	Presencia de proceso infeccioso documentado en expediente	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No
Enfermedad Injerto contra Huésped	Presencia de evento de injerto contra huésped documentado en expediente	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No
Mortalidad	Presencia de mortalidad documentada en expediente	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Sí No
Causa de mortalidad	Al especificar en expediente causa directa de mortalidad.	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Sangrado Infección Recaída Enfermedad Injerto contra Huésped
Recaída	Presencia de recaída de la enfermedad documentada en expediente clínico.	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Si No
Estatus al final del seguimiento	Estado clínico del paciente en el	Cualitativa, nominal	Frecuencia y porcentaje	Vivo Fallecido

	último tiempo de seguimiento reportado en expediente			Recaída Progresión
--	---	--	--	-----------------------

12. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para este estudio se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de estimación de una proporción en una población infinita donde se necesitan 384 sujetos con una precisión del 5%, un nivel de significancia a dos colas del 5%, y un poder de 97.5%.

$$n = \frac{Z_a^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Se realizó un estudio exploratorio incluyendo los registros del total de los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico relacionado de células hematopoyéticas cuya determinación de anticuerpos específicos anti-HLA haya sido realizada en el Laboratorio de Medicina Molecular en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el periodo 2017-2024. Por lo que la inclusión de participantes fue a conveniencia de acuerdo con el número de trasplantes realizados en el periodo.

13. MECANISMOS DE CONFIDENCIALIDAD

No se utilizaron nombres de los sujetos incluidos en el estudio; se mantuvo la confidencialidad de datos personales al utilizar número de registro, asignado para identificar a cada sujeto durante la realización del protocolo.

Se siguieron los protocolos de protección del expediente clínico establecidos por el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, donde se establece que el acceso a la información será sólo para el personal autorizado.

14. RESULTADOS

Se analizó el expediente clínico de 175 parejas receptor/donador incluidos en el estudio, que habían recibido un único haplo-TCH en nuestro centro en un periodo comprendido desde enero del 2019 hasta diciembre del 2024 y se analizaron variables descriptivas de la población.

Tabla 2. Análisis descriptivo de la población

Variable	Frecuencia
Sexo	
Masculino	114 (65.1%)
Femenino	61 (34.9%)
Edad	24 (1-71)
Diagnóstico	
Leucemia linfoblástica aguda B	73 (41.7%)
Leucemia mieloide aguda	45 (25.7%)
Anemia aplásica	17 (9.7)
Leucemia linfoblástica aguda T	7 (4%)
Linfoma de Hodgkin	7 (4%)
Síndrome mielodisplásico	7 (4%)
Leucemia mieloide crónica	5 (2.6%)
Linfoma no Hodgkin	4 (2.3%)
Anemia de Fanconi	1 (0.6%)
Anemia de Blackfan-Diamond	1 (0.6%)
Hemoglobinuria paroxística nocturna	1 (0.6%)
Mieloma múltiple	1 (0.6%)
Mielofibrosis primaria	1 (0.6%)
Sarcoma mieloide	1 (0.6%)
Adrenoleucodistrofia ligada al X	1 (0.6%)
Histiocitosis de células de Langerhans	1 (0.6%)
Linfohistiocitosis hemofagocítica	1 (0.6%)
Mucopolisacaridosis tipo 1	1 (0.6%)

Para evaluar la frecuencia alélica y la representación de los donadores en el kit de DSA se analizaron las tipificaciones de alta resolución de todos los locus HLA realizadas por secuenciación Sanger o de nueva generación (NGS) y se determinó la frecuencia alélica en la población estudiada.

Tabla 3. Frecuencia alélica en la población de donadores

Locus	Alelo más frecuente	2° alelo más frecuente	3° alelo más frecuente
Clase I (A/B/C)			
HLA*A	02:01 (21.9%)	24:02 (16.7%)	31:01 (6.4%)
HLA*B	40:02 (7.8%)	35:01 (7.2%)	07:02 (5.3%)
HLA*C	04:01 (19%)	07:02 (16.5%)	03:04 (7.7%)
Clase II (DR)			
HLA*DRB1	04:07 (11.7%)	08:02 (11.1%)	04:04 (7.8%)
HLA*DRB3	01:01 (47.4%)	02:02 (36.8%)	03:01 (10.5%)
HLA*DRB4	01:03 (83.9%)	01:01 (16.1%)	-
HLA*DRB5	02:02 (45.5%)	01:01 (36.4%)	01:02 (18.2%)
Clase II (DQ/DP)			
HLA*DQA1	03:01 (28.6%)	04:10 (12.9%)	05:03 (10%)
HLA*DQB1	03:02 (27%)	03:01 (21.6%)	04:02 (14.9%)
HLA*DPA1	01:03 (78.6%)	02:01 (12.9%)	02:02 (4.3%)
HLA*DPB1	04:02 (33.8%)	04:01 (23.5%)	02:01 (10.3%)

Se buscó el mismatch que existía en cada locus entre donador y receptor, se revisó el kit de perlas SAB de la casa comercial IMMUCOR que se utiliza en el centro para la determinación de DSA para verificar si el alelo donde existe el mismatch está representado en el kit de perlas SAB.

Se determinó que, en la población estudiada, 94 pacientes (53.7%) no tenían representación completa de los alelos de su donador en el kit DSA, contra 81 pacientes (46.3%) que sí tenían representación completa. Además, se observó que los locus de clase I tienen una menor representación alélica, en donde 53.1%

de los donadores mostraban representación alélica completa, mientras que en los locus de clase II 73.7% de los donadores tenían representación completa de sus alelos en el kit de DSA.

Con los datos obtenidos se separó la población en dos grupos: aquellos que tenían representación alélica completa de todos los alelos donde había mismatch con el donador y aquellos donde había una representación alélica incompleta. Se revisó el expediente clínico de los pacientes para evaluar las complicaciones post-trasplante y comparar entre ambos grupos, este análisis se puede observar en la **Tabla 4**. Se observó que en el grupo sin representación alélica completa existe una mayor incidencia de SLC en grado 1 ($p= 0.029$).

En cuanto al prendimiento, la mediana de días al prendimiento mieloide fue de 14 días (rango 10-20) en el grupo con representación alélica completa y de 14 días (10-25) en el grupo con representación alélica incompleta sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p= 0.668$). Se observó la misma tendencia en el prendimiento plaquetario, con una mediana de 15 días (9-28) y 14 días (10-27) respectivamente ($p= 0.421$).

En el grupo con representación alélica completa el 90.1% de los pacientes lograron el prendimiento mieloide dentro de los primeros 30 días postrasplante, mientras que en el grupo con representación alélica incompleta este porcentaje fue más alto con 92.6% de los pacientes, sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p= 0.567$).

Así mismo, se observó que en el grupo con representación alélica completa el 88.9% lograron el prendimiento plaquetario dentro de los primeros 30 días postrasplante mientras que en el grupo con representación alélica incompleta este porcentaje llegó al 92.6%, sin diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.402$).

Tabla 4. Complicaciones post-trasplante según representación en el kit DSA

Variable	Representación completa (n=81)	Sin representación completa (n=94)	p
Fiebre y neutropenia	41 (50.6%)	46 (48.9%)	0.824
SLC grado 1	24 (29.6%)	43 (45.7%)	0.029
SLC ≥ grado 2	3 (3.7%)	3 (3.2%)	0.853
Infección	51 (63.0%)	59 (62.8%)	0.979
Hospitalización	59 (72.8%)	68 (72.3%)	0.941
Falla del injerto	10 (12.3%)	14 (14.9%)	0.625
Quimerismo			
Quimerismo mixto +30 días	1 (14.3%)	6 (8.1%)	0.062
Quimerismo mixto +60 días	4 (15.4%)	3 (11.5%)	0.685
Quimerismo mixto +100 días	3 (6%)	6 (10%)	0.446
EICH			
EICHa	49 (60.5%)	52 (55.3%)	0.490
EICHc	30 (37.0%)	30 (31.9%)	0.477
Recaída	9 (11.1%)	15 (16.0%)	0.353
Muerte	25 (30.9%)	33 (35.1%)	0.552
Muerte relacionada al TCH	20 (24.7%)	24 (25.5%)	0.898
Supervivencia a los 100 días	69 (85.2%)	76 (80.9%)	0.448

SLC: Síndrome de liberación de citocinas; EICH: Enfermedad injerto contra hospedero; EICHa: Enfermedad Injerto contra hospedero aguda; EICHc: Enfermedad injerto contra hospedero crónica; TCH: Trasplante de células hematopoyéticas.

Así mismo, se realizaron gráficos de Kaplan-Meier para evaluar el tiempo a recaída y muerte en los dos grupos estudiados en donde no se observaron diferencias significativas.

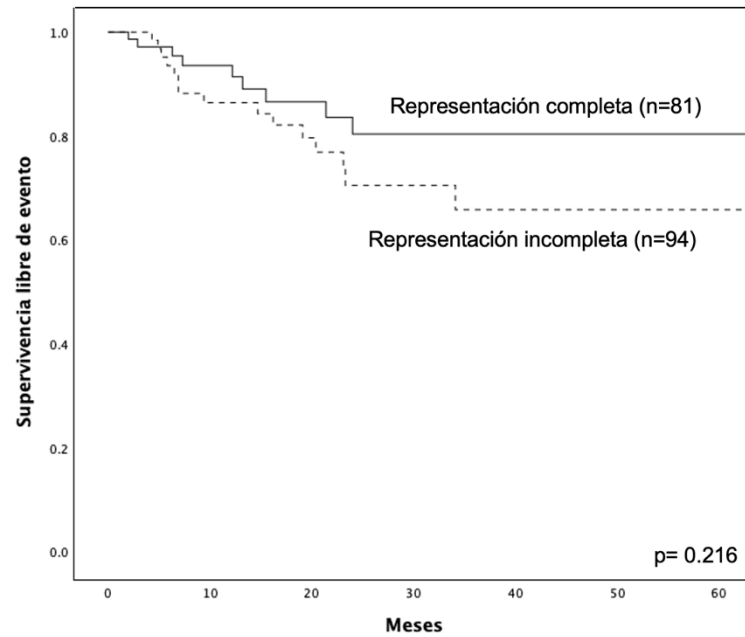


Figura 1. Supervivencia libre de evento (Recaída) según representación alélica en el kit de DSA.

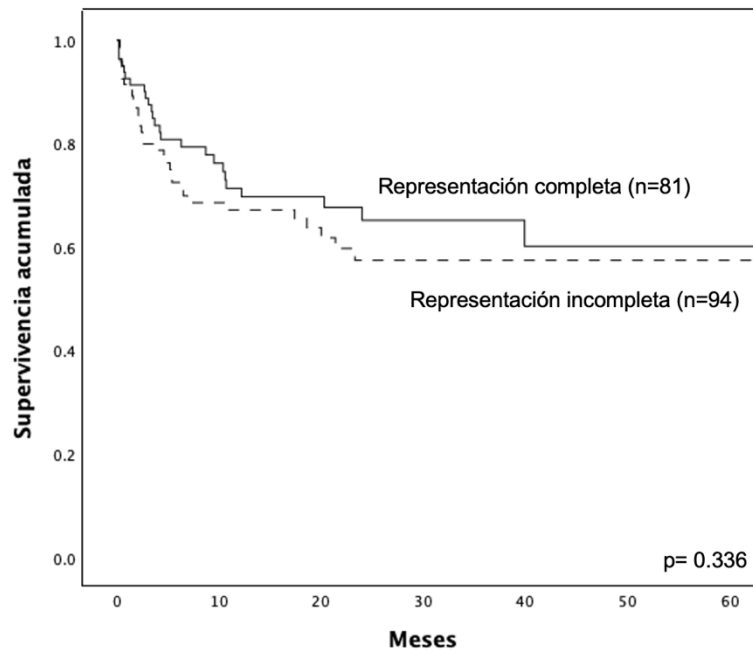


Figura 2. Supervivencia acumulada según representación alélica en el kit de DSA.

Debido a que no se encontraron más diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, se decidió subcategorizar el grupo con representación alélica incompleta en cuatro subgrupos según la presencia de anticuerpos dirigidos a clase I y clase II.

Tabla 5. Subcategorización de pacientes con representación alélica incompleta

Grupos	Descripción	N=94
1	Representación alélica incompleta, sin reactividad en clase I o II	63 (67%)
2	Representación alélica incompleta, con reactividad solo en clase I	11 (11.7%)
3	Representación alélica incompleta, con reactividad solo en clase II	12 (12.8%)
4	Representación alélica incompleta, con reactividad en clase I y II	8 (8.5%)

Se repitió el análisis univariado para buscar diferencias significativas en los desenlaces clínicos, encontrando significancia estadística en la incidencia de SLC grado 1.

Tabla 6. Complicaciones postrasplante subcategorización de pacientes sin representación alélica completa

Variable	Grupo 1 n=63	Grupo 2 n=11	Grupo 3 n=12	Grupo 4 n=8	p
Fiebre y neutropenia	29 (63%)	8 (72.7%)	5 (41.7%)	4 (50%)	0.398
SLC grado 1	28 (44.4%)	4 (36.4%)	8 (66.7%)	3 (37.5%)	0.429
SLC $\geq$ grado 2	0	2 (18.2%)	0	1 (12.5%)	0.005
Infección	38 (60.3%)	6 (54.5%)	6 (50%)	4 (50%)	0.872
Hospitalización	47 (69.1%)	9 (81.8%)	8 (66.7%)	4 (50%)	0.416
Falla del injerto	3 (4.8%)	2 (18.2%)	1 (8.3%)	0	0.326
Quimerismo					
Quimerismo mixto +30 días	4 (8%)	1 (12.5%)	1 (10%)	0	0.853
Quimerismo mixto +60 días	1 (7.1%)	2 (33.3%)	0	0	0.279
Quimerismo mixto +100 días	4 (9.5%)	1 (20%)	1 (12.5%)	0	0.758
EICH					
EICHa	35 (55.6%)	7 (63.6%)	7 (58.3%)	3 (37.5%)	0.710
EICHc	20 (66.7%)	2 (18.2%)	4 (33.3%)	4 (50%)	0.538
Recaída	12 (19%)	1 (9.1%)	2 (16.7%)	0	0.501
Muerte	22 (34.9%)	5 (45.5%)	4 (33.3%)	2 (25%)	0.827
Muerte relacionada al TCH	14 (22.2%)	5 (45.5%)	4 (33.3%)	1 (12.5%)	0.289
Supervivencia a los 100 días	53 (84.1%)	7 (63.6%)	10 (83.3%)	6 (75%)	0.429

SLC: Síndrome de liberación de citocinas; EICH: Enfermedad injerto contra hospedero; EICHa: Enfermedad Injerto contra hospedero aguda; EICHc: Enfermedad injerto contra hospedero crónica; TCH: Trasplante de células hematopoyéticas.

15. DISCUSIÓN

En el primer análisis realizado se buscó identificar la prevalencia de los antígenos HLA en una población de pacientes sometidos a haplo-TCH en un centro de trasplantes del noreste mexicano, los resultados obtenidos coinciden con otros estudios de genética de poblaciones en el país y más específicamente en la región del noreste donde se encuentra nuestro centro. En un estudio realizado por Barquera et. al. (2020), se estudiaron las tipificaciones de los locus HLA-A, -B, -DRB1 y -DQB1 de un total de 15,318 individuos mexicanos de todos los estados de la república mexicana y determinó los alelos más prevalentes en población mexicana.(23)

Tabla 7. Comparativa de la frecuencia alélica documentada en población mexicana y la observada

Autor	Locus			
	Clase I (A/B/C)			
Barquera et. al.	HLA-A	02 (33.9%)	24 (16.9%)	68 (14.6%)
Observada	HLA-A	02:01 (21.9%)	24:02 (16.7%)	31:01 (6.4%)
Barquera et. al.	HLA-B	35 (20.5%)	39 (16.5%)	40:02 (7.72%)
Observada	HLA-B	40:02 (7.8%)	35:01 (7.2%)	07:02 (5.3%)
	Clase II (DR)			
Barquera et. al.	HLA-DRB1	04 (25%)	08 (20%)	14 (14.4%)
Observada	HLA-DRB1	04:07 (11.7%)	08:02 (11.1%)	04:04 (7.8%)
	Clase II (DQ/DP)			
Barquera et. al.	HLA-DQB1	03:02	03:01	04
Observada	HLA-DQB1	03:02 (27%)	03:01 (21.6%)	04:02 (14.9%)

Si bien en el estudio realizado por Barquera et. al. la tipificación de HLA fue de baja resolución realizada por PCR-SSP, en nuestro estudio se encontró la prevalencia de los mismos alelos HLA en frecuencias similares. En otro estudio, se estudió más específicamente la población del noreste mexicano y se

determinó que los haplotipos más comunes en esta región del país provienen de la herencia nativo-americana, siendo los siguientes haplotipos cinco los más comunes. (15)

1) *A*02~B*35~DRB1*08~DQB1*04*

2) *A*02~B*39~DRB1*04~DQB1*03:02*

3) *A*24~B*39~DRB1*04~DQB1*03:02*

4) *A*68~B*39~DRB1*04~DQB1*03:02*

5) *A*02~B*35~DRB1*04~DQB1*03:02*

Si bien en este estudio no se buscó la identificación de haplotipos comunes en la población estudiada, se hace énfasis nuevamente en que se encontró una prevalencia similar de antígenos HLA en estudios diferentes. La importancia de este hallazgo recae en que la falta de representación de antígenos HLA en el kit de perlas SAB que se observó en la población estudiada en este trabajo, no es un problema aislado de nuestro centro, si no un problema que podría observarse dentro de la población mexicana en general, debido a la alta variabilidad genética, proveniente de ascendencia nativo-americana, europea, africana, asiática y del medio oriente. (23)

Esto toma más importancia considerando que los kits comerciales de perlas SAB utilizadas para la detección de DSA generalmente están estandarizadas y validadas para poblaciones caucásicas europeas en donde son manufacturadas, mientras que la hispana sufre una falta de representación de antígenos. Se ha demostrado que la variabilidad genética en poblaciones étnicas, Quon et al. evidenció que en poblaciones como la hispana, nativo-americana, africana-americana, entre otros, la falta de representación de antígenos HLA varía entre el 0.5% al 11.8% según el locus estudiado y la población en cuestión, mientras que las poblaciones europeas tenían mejor representación. Así mismo, se encontró que grado de representación de antígenos HLA varía según el kit utilizado, generando una variación entre casas comerciales. (8)

En este trabajo se encontró que de los 175 pacientes analizados, el 53.7% posee al menos un antígeno HLA no representado en el kit de DSA utilizado en nuestro centro, así mismo la representación fue menor en los antígenos de los locus de clase I con un 53.1%. Esta proporción de antígenos subrepresentados, sobre todo en HLA clase I puede suponer que un porcentaje para nada despreciable de DSA clínicamente significativos puede pasar desapercibido con el kit comercial utilizado.

La presencia de DSA en pacientes sometidos a haplo-TCH se ha asociado a un mayor riesgo de falla primaria del trasplante debido a una citotoxicidad mediada por complemento (24). Sin embargo, también se ha observado un aumento en el riesgo a padecer otras complicaciones en el periodo postrasplante como lo es el riesgo a infecciones posiblemente atribuible a un retraso en la reconstitución inmune (25). Por todo lo mencionado anteriormente, se decidió explorar si la falta de representación de antígenos HLA en el kit utilizado en nuestro centro se asocia con un aumento de eventos clínicos en el seguimiento del trasplante a comparación de aquellos pacientes que si tenían una representación completa.

Se analizaron complicaciones con posible origen inmunológico, incluyendo el prendimiento mieloide y plaquetario, falla del injerto, pérdida del quimerismo, EICH tanto aguda como crónica, SLC. También se estudiaron como complicaciones infecciones graves o eventos adversos que requirieron hospitalización, esto debido al alto riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a protocolo de haplo-TCH, esto debido a la profunda inmunosupresión ocasionada por el régimen de acondicionamiento y otros fármacos profilácticos utilizados durante el periodo postrasplante.

Uno de los principales hallazgos en este estudio corresponde a lo observado en el prendimiento mieloide y plaquetario, la ausencia de representación alélica en el kit de DSA no se tradujo a un impacto en la mediana de prendimiento mieloide

(14 días en ambos grupos, $p= 0.668$) o plaquetario (15 vs. 14 días, $p= 0.421$) y no se observó una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados son comparables a lo descrito en la literatura, Marani et. al. reportaron una mediana de prendimiento mieloide de 15 días (13-23) y plaquetario de 19 días (12-28) en pacientes con linfoma de Hodgkin que recibieron un haplo-TCH. (26)

En cuanto a la tasa de prendimiento mieloide y plaquetario al día 30, se observó que en ambos grupos fue cerca del 90% sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos: 90.1% con representación completa vs. 92.6% con representación incompleta, para el prendimiento mieloide $p= 0.567$; 88.9% y 92.6% para el prendimiento plaquetario $p= 0.402$. De igual manera no hubo mayor incidencia en la falla primaria del injerto en el grupo sin representación alélica completa ($p= 0.625$) y tampoco se observó diferencia en el quimerismo al día +30, +60 o +100. Sica et. al. en un estudio reciente evaluaron estas mismas variables y observaron que la presencia de DSA no tuvo impacto sobre la falla del injerto, sin embargo, si se asoció a un retraso en el prendimiento mieloide y plaquetario ($p= 0.01$ y $p= 0.0004$ respectivamente). (27)

Estos hallazgos son relevantes considerando que, en el caso del grupo con representación alélica incompleta, la presencia de DSA podría pasar desapercibida por la ausencia de antígenos en el kit de DSA lo que podría comprometer el prendimiento y el injerto, sin embargo, este no fue el efecto observado. Se ha descrito que el riesgo de falla del injerto mediada por DSA depende de la intensidad de MFI y de la capacidad de estos anticuerpos de fijar el complemento, siendo de relevancia clínica aquellos que alcanzan los 10,000 a 20,000 MFI (5,11). Con esto descrito, es posible suponer que los DSA no detectados por el kit, en caso de existir, posiblemente corresponderían a anticuerpos con baja relevancia clínica o con MFI relativamente bajos como para afectar el prendimiento o el injerto.

Así mismo, a pesar de que se ha descrito que la presencia de DSA tiene un rol importante en el prendimiento y el injerto, hay que considerar que este no es el único factor de riesgo relacionado a la falla de estos si no más bien a la suma de múltiples factores (27). Altareb et. al. demostraron en un estudio que tanto el prendimiento mieloide y plaquetario, como la falla del injerto pueden ocurrir en presencia de DSA y de manera contraria, en la ausencia de DSA (5,28). Esto se debe a que la falla del injerto es multifactorial y entran en juego otras variables como la enfermedad de base, intensidad del régimen de acondicionamiento y las estrategias utilizadas para reducir las complicaciones postrasplante.

La ausencia de representación alélica completa en el kit de DSA tampoco tuvo un impacto en la frecuencia de infecciones y eventos que requirieran hospitalización, observando que entre ambos grupos no hubo diferencia significativa en cuanto a estas complicaciones ($p= 0.979$; $p= 0.941$ respectivamente). Esto puede deberse a que la terapia profiláctica con antibióticos y antivirales en conjunto con el seguimiento constante de los pacientes sometidos al protocolo de trasplante fueron factores que redujeron el riesgo de infecciones y otras complicaciones.

Este mismo efecto se encontró referente a la EICH tanto aguda como crónica ($p= 0.490$; $p= 0.477$ respectivamente), sin embargo, este hallazgo es esperable debido al uso de la ciclofosfamida postrasplante utilizada de manera rutinaria en los protocolos de haplo-TCH, la cual reduce considerablemente la carga de células T alorreactivas proliferantes en el día +3 y +4 (11). El uso de este fármaco como profilaxis contra la EICH de manera homogénea en los pacientes pudo haber enmascarado la diferencia entre los grupos, además de que los mecanismos fisiopatológicos detrás de la EICH no dependen de la respuesta humoral mediada por DSA. (9)

Interesantemente, la única complicación que mostró diferencia significativa entre los grupos estudiados fue el SLC grado 1 ($p= 0.029$), el cuál fue más frecuente

en el grupo con representación alélica incompleta. Este hallazgo podría sugerir que los DSA que no fueron detectados en la prueba, activan la vía del complemento generando citocinas proinflamatorias, sin embargo, hay que considerar que el grado 1 es la presentación más leve del SLC y su impacto clínico no se vio reflejado en grados más severos de SLC, mayor falla del injerto, EICH o mortalidad. Así mismo, el uso de la terapia profiláctica contra la EICH pudo haber jugado un papel en estos resultados, Kurita et. al. describieron que el uso de ciclofosfamida postrasplante en conjunto con otros inmunosupresores como la ciclosporina reduce considerablemente el SLC en el haplo-TCH. (29)

Por último, tampoco se observó una diferencia significativa en cuanto el riesgo a recaída ($p= 0.353$), mortalidad ($p= 0.552$) o mortalidad relacionada al trasplante ($p= 0.898$), así mismo tampoco se observó una diferencia en la mediana de días al evento en ninguno de estos desenlaces, como se puede observar en los gráficos de Kaplan-Meier (Figura 1 y 2). Estos resultados difieren con lo establecido en la literatura donde se asocia la presencia de DSA a una mayor mortalidad relacionada al trasplante y peor supervivencia global (30). Nuevamente, hay que considerar que el impacto clínico de los DSA depende del nivel de MFI de los mismos, así que en dado caso de que existieran, los DSA en los pacientes con representación alélica incompleta probablemente tendrían bajo MFI por lo que no tuvieron impacto en la mortalidad relacionada al trasplante.

Para complementar y profundizar el estudio, se decidió subcategorizar al grupo de pacientes con representación alélica incompleta en cuatro subgrupos en base al perfil de reactividad que presentaban contra antígenos HLA de clase I, clase II, ambas clases o sin reactividad hacia ninguna clase (**Tabla 5**). Esto debido a que, en caso de que existieran anticuerpos contra antígenos HLA producto de una sensibilización previa por embarazo o transfusiones, la probabilidad de que existieran otros anticuerpos que no hayan sido detectados por el kit de DSA sería mayor. (30)

Al analizar las variables relacionadas al prendimiento del injerto, complicaciones infecciosas postrasplante y la mortalidad en los cuatro subgrupos, se observó el mismo patrón que en el análisis primario, sin diferencias significativas entre los cuatro subgrupos. El único hallazgo consistente en ambos análisis fue la incidencia de SLC, se observó que su presentación $SLC \geq$ grado 2, si presentó una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo con representación alélica incompleta con reactividad contra antígenos HLA clase I. Sin embargo, la desventaja de subcategorizar al grupo con representación alélica incompleta fue la disminución en el tamaño de la muestra por subgrupo, lo que podría disminuir la significancia estadística de este hallazgo.

Finalmente, todos estos hallazgos sugieren que la falta de representación alélica en el kit de DSA utilizado en el centro no tuvo un impacto clínicamente significativo sobre eventos clínicos adversos asociados al haplo-TCH. Si bien no es posible descartar la presencia de DSA en el grupo con representación alélica incompleta, la ausencia de diferencias clínicas en el desenlace del trasplante sugiere que, de haber existido, posiblemente estos anticuerpos no tenían un MFI suficientemente alto como para provocar un efecto, como se ha descrito en la bibliografía. (30)

Es importante destacar la importancia del protocolo de seguimiento y las estrategias preventivas que el equipo de trasplantes implementa para reducir en medida de lo posible las complicaciones en el periodo postrasplante, las cuales pudieron jugar un papel importante en cuanto a los hallazgos observados en este estudio. La profilaxis contra infecciones con antibióticos y antivirales, monitoreo del injerto con estudios de laboratorio, así como la temprana intervención por el personal médico ante complicaciones postrasplante pudieron tener un efecto atenuante en cuanto a la diferencia que la presencia de DSA no detectados en el grupo con representación alélica incompleta pudo haber tenido sobre la recuperación en el periodo postrasplante en este grupo de pacientes.

El uso de la ciclofosfamida postrasplante ha significado un gran avance en cuanto al haplo-TCH respecta, haciendo que una terapia la cual con anterioridad tenía altas tasas de rechazo y EICH, se convierta en una opción de tratamiento con potencial curativo más segura.

Los resultados de este estudio aportan evidencia sobre el efecto que la falta de representación de antígenos HLA en los kits de DSA comerciales puede tener sobre el éxito del trasplante. A pesar de que no se encontró un impacto clínico significativo ante esta falta de representación, no hay que pasar por alto que más del 50% de la población del noreste de México estudiada no estaba adecuadamente representada en el kit comercial que se utiliza en el centro, y posiblemente este podría ser el caso para el resto de la república según lo documentado en la bibliografía, sin embargo, más estudios son necesarios para confirmar esto último (23). Así mismo este estudio presenta la limitante de contar con un tamaño de muestra reducido ($N= 175$), lo cual también pudo haber tenido un efecto en la significancia estadística de los resultados, por lo que se recomienda continuar el estudio con una muestra más adecuada.

16. CONCLUSIÓN

Se rechaza la hipótesis en la que se establecía que la ausencia en los kits comerciales de antígenos HLA frecuentes en pacientes del Noreste de México que reciben un trasplante haploidéntico de células hematopoyéticas (Haplo-TCH) no permite la detección de anticuerpos en el receptor contra dichos antígenos, lo que se asocia a efectos clínicos adversos.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic cell transplantation, Version 2.2020. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 May 1;18(5):599–634. doi:10.6004/jnccn.2020.0021 PubMed PMID: 32519831.
2. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: A position statement from the acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation. Haematologica. Ferrata Storti Foundation; 2017. p. 1810–22. doi:10.3324/haematol.2017.176107 PubMed PMID: 28883081.
3. Ephraim J. Fuchs, Shannon R. McCurdy, Scott R. Solomon, Tao Wang, Megan R. Herr, Dipenkumar Modi, et al. HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2020 Nov 5;139(10):1452–68. doi:10.1182/BLOOD.2019000962 PubMed PMID: 32797178.
4. Hurley C. HLA overview_ASHI-U Module_20220921 1 ASHI University Overview of the HLA System [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/structure>
5. Shike H, Zhang A. HLA and Non-HLA Factors for Donor Selection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide GvHD Prophylaxis. Cells. 2024 Dec 1;13(24). doi:10.3390/cells13242067
6. Cao LQ, Lv M, Xu LP, Zhang XH, Chen H, Chen YH, et al. Prevalence and risk factors of having antibodies to class I and II human leukocyte antigens in older haploidentical allograft candidates. Sci Rep. 2020 Dec 1;10(1). doi:10.1038/s41598-020-59417-1 PubMed PMID: 32047235.
7. Hickey MJ, Valenzuela NM, Reed EF. Alloantibody generation and effector function following sensitization to human leukocyte antigen. Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2016. doi:10.3389/fimmu.2016.00030
8. Quon JC, Kaneta K, Fotiadis N, Mentee J, Lestz RM, Weisert M, et al. HLA diversity in ethnic populations can affect detection of donor-specific antibodies by single antigen beads. Front Immunol. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1287028 PubMed PMID: 38077376.
9. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015 Aug 1;21(8):1392–8. doi:10.1016/j.bbmt.2015.05.001 PubMed PMID: 25985919.
10. Jaime-Pérez JC, Robles-Valverde C, Domínguez-Villanueva A, Ruiz-De la Cruz ML, Moncada-Saucedo NK, Mendoza-Ibarra SI, et al. Anti-HLA class I donor-specific antibodies are associated with lower overall and event-free survival and late mortality in outpatient haploidentical-related stem cell transplantation from

- the peripheral blood. *Hum Immunol*. 2025 May;86(3):111287. doi:10.1016/j.humimm.2025.111287
11. Mccurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide [Internet]. 2019. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/134/21/1802/1541365/bloodbld2019001323c.pdf>
 12. Mangiola M. Identification of HLA Antibodies LEARNING GUIDE SERIES.
 13. LIFECODES ® Screen, Identification and Single Antigen [Internet]. 2015. Available from: www.immucor.com
 14. Sullivan HC, Gebel HM, Bray RA. Understanding solid-phase HLA antibody assays and the value of MFI. *Human Immunology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 471–80. doi:10.1016/j.humimm.2017.05.007 PubMed PMID: 28576578.
 15. Barquera R, Bravo-Acevedo A, Clayton S, Munguía TJR, Hernández-Zaragoza DI, Adalid-Sáinz C, et al. Genetic diversity of HLA system in two populations from Nuevo León, Mexico: Monterrey and rural Nuevo León. *Hum Immunol*. 2020 Sep 1;81(9):516–8. doi:10.1016/j.humimm.2019.06.003 PubMed PMID: 31201077.
 16. Mehta CR, Patel NR. Exact logistic regression: Theory and examples. *Stat Med*. 1995;14(19):2143–60. doi:10.1002/sim.4780141908 PubMed PMID: 8552893.
 17. Mehta, C. R., & Patel NR. Exact Logistic Regression: Theory, Applications, Software. *Comput Stat*. 1992;63–78. doi:10.1007/978-3-642-48678-4_7
 18. Bramanti S, Calafiore V, Longhi E, Mariotti J, Crespiatico L, Sarina B, et al. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: Risk of Graft Failure, Poor Graft Function, and Impact on Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(7):1395–406. doi:10.1016/j.bbmt.2019.02.020 PubMed PMID: 30826463.
 19. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):508–15. doi:10.1038/bmt.2011.131 PubMed PMID: 21691261.
 20. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Aug 1;21(8):1392–8. doi:10.1016/j.bbmt.2015.05.001 PubMed PMID: 25985919.
 21. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood*. 2010;115(13):2704–8. doi:10.1182/blood-2009-09-244525 PubMed PMID: 20089963.
 22. Andolina JR, Walia R, Oliva J, Baran A, Liesveld J, Becker MW, et al. Non-donor specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies are not associated with poor outcome in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hum Immunol*.

- 2020;81(8):407–12. doi:10.1016/j.humimm.2020.05.006 PubMed PMID: 32471661.
23. Barquera R, Hernández-Zaragoza DI, Bravo-Acevedo A, Arrieta-Bolaños E, Clayton S, Acuña-Alonzo V, et al. The immunogenetic diversity of the HLA system in Mexico correlates with underlying population genetic structure. *Hum Immunol.* 2020 Sep 1;81(9):461–74. doi:10.1016/j.humimm.2020.06.008 PubMed PMID: 32651014.
 24. Ciurea SO, De Lima M, Cano P, Korbli M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-hla antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2009 Oct;88(8):1019–24. doi:10.1097/TP.0b013e3181b9d710 PubMed PMID: 19855248.
 25. Jaime-Pérez JC, Cruz MLRD La, Mendoza-Ibarra SI, Moncada-Saucedo NK, Gómez-Almaguer D. Anti-Hla Donor-Specific Antibodies Are Associated to Infection and Not to the Engraftment Rate in Outpatient Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. *Rev Invest Clin.* 2023;75(5):249–58. doi:10.24875/RIC.23000121 PubMed PMID: 37918011.
 26. Marani C, Raiola AM, Morbelli S, Dominiotto A, Ferrarazzo G, Avenoso D, et al. Haploidentical Transplants with Post-Transplant Cyclophosphamide for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: The Role of Comorbidity Index and Pretransplant Positron Emission Tomography. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018 Dec 1;24(12):2501–8. doi:10.1016/j.bbmt.2018.07.025 PubMed PMID: 30041010.
 27. Sica S, Metafuni E, Frioni F, Limongiello MA, Galli E, Sorà F, et al. The impact of donor-specific antibodies' presence on the outcome post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey from a single center. *Front Oncol.* 2024 Aug 21;14. doi:10.3389/fonc.2024.1387181
 28. Fakihi R El, Altareb M, Al-Awwami M, Alfraih F, Alhayli S, Syed A, et al. Incidence and significance of Donor-Specific Antibodies in Haploidentical Stem Cell Transplantation: Single Centre Experience [Internet]. 2023. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2515886/v1> doi:10.21203/rs.3.rs-2515886/v1
 29. Kurita N, Sakamoto T, Kato T, Kusakabe M, Yokoyama Y, Nishikii H, et al. Early administration of cyclosporine may reduce the incidence of cytokine release syndrome after HLA-haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide [Internet]. doi:10.1007/s00277-021-04439-6/Published
 30. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Zou J, Aung FM, Rondon G, et al. Treatment of allosensitized patients receiving allogeneic transplantation. *Blood Adv.* 2021 Oct 26;5(20):4031–43. doi:10.1182/bloodadvances.2021004862 PubMed PMID: 34474478.