

ARTÍCULO ORIGINAL

Determinación del polimorfismo de HLA-A, -B y -DRB1 en donantes de órganos con muerte encefálica representativos de la población general colombiana, 2007-2014

Yazmín Arias-Murillo¹, Karime Osorio-Arango², Brayan Bayona³,
Guadalupe Ercilla⁴, Mauricio Beltrán-Durán⁵

- ¹ Coordinación Red Nacional de Donación y Trasplantes, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- ² Subdirección Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia
- ³ Centro de Diagnóstico Especializado, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
- ⁴ Servicio de Inmunología, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España
- ⁵ Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Los genes que codifican para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) son muy polimorfos y de gran importancia en procedimientos de trasplante de órganos, ya que la determinación de las frecuencias alélicas en poblaciones específicas se tiene en cuenta entre los criterios científicos para la asignación de órganos.

Objetivo. Establecer las frecuencias antigénicas y haplotípicas de HLA-A, -B y -DRB1 en donantes de órganos con muerte encefálica, representativos de la población colombiana.

Materiales y métodos. En este estudio descriptivo retrospectivo de 2.506 donantes cadavéricos de órganos, se hizo un análisis alélico y de haplotipos de HLA-A, -B y -DRB1, y se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Resultados. Se encontraron 21, 43 y 15 grupos alélicos para los *loci* A*, B* y DRB1*, respectivamente. Se detectaron 1.268 haplotipos HLA-A, -B y -DR, 409 haplotipos HLA A-B, 383 haplotipos HLA-B-DR y 218 haplotipos HLA-A-DR. Los tres *loci* se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg entre el número de heterocigóticos observados y el esperado, con valores de $p < 0,05$.

Conclusiones. En este estudio se proporciona información sobre la distribución de los alelos HLA de clase I y II en la población de donantes de órganos provenientes de las seis regionales en las que está dividido el país para la prestación de servicios de trasplante.

Palabras clave: antígenos HLA; alelos; haplotipos; trasplante; donantes de tejidos; Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3263>

Determination of HLA-A, -B and -DRB1 polymorphism in brain dead organ donors representative of the Colombian general population, 2007-2014

Introduction: Genes encoding for human leukocyte antigens (HLA) are highly polymorphic and of great importance in organ transplantation procedures, as determining allelic frequencies in defined populations is taken into account among the scientific criteria for organ allocation.

Objective: The objective of this study was to establish the antigen HLA-A, -B, and -DRB1 haplotype frequencies in organ donors representative of the Colombian population after brain death.

Materials and methods: We conducted a descriptive retrospective study involving 2,506 cadaveric organ donors including an allelic and haplotype analysis of HLA-A, -B and -DRB1; we also determined the Hardy-Weinberg equilibrium.

Results: We identified 21, 43 and 15 allelic loci for groups A*, B* and DRB1*, respectively. We detected 1,268 HLA-A, -B and -DR, 409 HLA-A-B, 383 HLA-DR-B, and 218 HLA-A-DR haplotypes. The three loci were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium between the number of heterozygotes observed and the expected number, with p values of < 0.05 .

Contribución de los autores:

Yazmín Arias-Murillo: consolidación y validación de información, análisis genético de los datos y discusión de los resultados

Karime Osorio-Arango: consolidación, validación y análisis epidemiológico de los datos

Brayan Bayona: análisis genético de los datos y discusión de los resultados

Guadalupe Ercilla: discusión de los resultados

Mauricio Beltrán-Durán: discusión de los resultados

Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

Conclusions: This study provides information on the allelic distribution of HLA class I and II in organ donors from the six regions in which Colombia is structurally divided to provide transplant services.

Key words: HLA antigens; alleles; haplotypes; transplantation; tissue donor, Colombia.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i2.3263>

Los genes que codifican para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) son muy polimorfos y están asociados con un amplio número de funciones que van desde la presentación antigénica hasta la regulación de la reacción inmunitaria celular y humoral, por lo cual influyen de forma considerable en el reconocimiento alógeno en procedimientos de trasplante de órganos, en los cuales la compatibilidad del HLA tiene un papel fundamental (1-4).

Dada la importancia del HLA en los procedimientos de trasplante de órganos, la determinación de las frecuencias alélicas en poblaciones definidas debe tenerse en cuenta en el establecimiento de los criterios científicos para la asignación de órganos. En Colombia, esta se realiza bajo tres consideraciones generales: criterios regionales o geográficos, criterios bioéticos y criterios clínicos (5,6).

La Red de Donación y Trasplantes está organizada en dos niveles (Decreto 2493): el nivel nacional, en el cual se encuentra la Coordinación Nacional a cargo del Instituto Nacional de Salud, y un nivel regional constituido por seis coordinaciones a cargo de las direcciones departamentales y distritales de salud (5).

El objetivo de este estudio fue establecer las frecuencias alélicas y haplotípicas de HLA-A, -B y -DRB1 en donantes de órganos con muerte encefálica provenientes de las seis coordinaciones regionales de donación y trasplante del país.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo en donantes cadavéricos de órganos registrados en el sistema de la Red Nacional de Donación y Trasplantes del Instituto Nacional de Salud de Colombia, entre el 2007 y el 2014, que contaban con información del perfil HLA tipificado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de iniciadores específicos de secuencia

(*sequence-specific primers PCR*) y PCR con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia (*sequence-specific oligonucleotide probes PCR*), y cuyos datos pudieron ser validados por los laboratorios de inmunogenética en las seis regionales de trasplantes que conforman la Red.

El análisis estadístico se realizó en dos etapas: en la primera, se describieron las variables mediante el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas con el programa IBM SPSS Statistics 22®, y en la segunda, se hicieron los análisis alélico y de haplotipos de los HLA-A, -B, y -DRB1 de los donantes cadavéricos, así como la determinación del equilibrio de Hardy-Weinberg, utilizando el programa de análisis genético Arlequín 3.1.

Consideraciones éticas

En este estudio retrospectivo se utilizó información secundaria, pues se utilizaron los datos de donantes de órganos, registrados en el sistema de información de la Red Nacional de Donación y Trasplantes, cuyos familiares habían firmado un consentimiento informado según la normatividad vigente y cuyos órganos ya habían sido recolectados y procesados antes del estudio.

No se intervinieron ni se modificaron de forma intencionada las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes y, por lo tanto, el estudio correspondió a una investigación sin riesgo según la clasificación establecida en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se protegió la confidencialidad de la información según los lineamientos establecidos y la normatividad vigente para la Red Nacional de Donación y Trasplantes (5).

Resultados

Se analizaron 2.506 donantes de órganos registrados entre el 2007 y el 2014, de los cuales la mayoría correspondía al 2009 (14,6 %) y al 2010 (14,6 %); 71,6 % eran hombres, y la mediana de edad fue de 33 años, con un mínimo de 2 y máximo de 69 años: 30 años en hombres y 44 en mujeres. El grupo sanguíneo mayoritario fue el O positivo (60,0 %). La regional donde se reportaron

Correspondencia:

Yazmín Arias-Murillo, Coordinación Red Nacional de Donación y Trasplantes, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Avenida calle 26 N° 51-20, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 220 0925
ariasmurillo@hotmail.com

Recibido: 01/03/16; aceptado: 21/07/16

más donantes fue Medellín (38,1 %), seguida de Bogotá (36,6 %). La principal causa de muerte fue el trauma craneoencefálico (66,7 %), sobre todo en los hombres, en tanto que en las mujeres lo fue el accidente cerebrovascular (cuadro 1).

Frecuencias alélicas

Se detectaron 21 grupos alélicos para el *locus* A*, 43 para el B* y 15 para el DRB1*. En el *locus* A* las mayores frecuencias correspondieron a los alelos A*02 (22,5 %), A*24 (20,2 %), A*03 (7,6 %), A*68 (6,9 %) y A*01 (6,6 %). Los alelos menos frecuentes en la población analizada fueron el A*69 y el A*80, con porcentajes por debajo de 0,1 %, mientras que los demás alelos presentaron frecuencias que fluctuaban entre 0,1 y 5,7 %.

Los alelos más frecuentes en el *locus* HLA-B* fueron el B*35 (20,9 %), el B*44 (9,5 %), el B*07 (6,4 %), el B*51 (6,3 %) y el B*39 (4,7 %); los

alelos menos frecuentes fueron el B*67, el B*73 y el B*82, cada uno con una frecuencia de 0,02 %. En los demás alelos la frecuencia fluctuó entre 0,1 y 4,5 %.

En el *locus* HLA-DRB1*, las mayores frecuencias correspondieron al DRB1*04 (23,0 %), el DRB1*13 (11,7 %), el DRB1*07(11,0 %), el DRB1*15 (9,8 %) y el DRB1*01 (9,5 %). Los alelos DRB1*12 y DR18 (3) presentaron frecuencias más bajas, con 1,1 y 0,9 %, respectivamente. Los otros alelos presentaron frecuencias entre 1,5 y 7,0 % (cuadro 2).

Cuadro 2. Porcentaje de los alelos HLA-A, -B y -DR en donantes de órganos en Colombia, 2007-2014

A	%	B	%	DR	%
02	22,50	35	20,91	04	23,02
24	20,15	44	9,50	13	11,75
03	7,65	07	6,39	07	10,97
68	6,89	51	6,27	15	9,82
01	6,55	39	4,72	01	9,54
30	5,73	18	4,48	08	7,03
11	5,24	61	4,36	11	6,91
29	4,88	40	3,09	14	5,10
23	4,42	08	3,05	16	4,44
31	3,72	15	2,95	17	4,16
33	3,46	38	2,91	10	2,03
26	3,42	65	2,87	09	1,69
32	2,15	14	2,55	03	1,51
25	0,96	49	2,55	12	1,12
74	0,82	58	2,17	18	0,92
34	0,72	27	1,95		
66	0,46	57	1,81		
36	0,20	53	1,67		
69	0,06	52	1,63		
80	0,02	50	1,57		
		62	1,53		
		41	1,43		
		45	1,35		
		48	1,31		
		13	1,08		
		60	1,00		
		37	0,74		
		64	0,74		
		55	0,68		
		72	0,60		
		42	0,58		
		63	0,54		
		81	0,20		
		56	0,16		
		71	0,16		
		78	0,16		
		47	0,10		
		46	0,08		
		54	0,08		
		70	0,04		
		67	0,02		
		73	0,02		
		82	0,02		

Cuadro 1. Características de los donantes de órganos en Colombia, 2007-2014

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	1.794	71,6
Femenino	712	28,4
Año		
2004	262	10,5
2008	300	12,0
2009	366	14,6
2010	365	14,6
2011	360	14,4
2012	285	11,4
2013	243	9,7
2014	325	13,0
Regional		
Bogotá	918	36,6
Medellín	954	38,1
Cali	430	17,2
Bucaramanga	71	2,8
Barranquilla	32	1,3
Neiva	101	4,0
Grupo sanguíneo		
O+	1.504	60,0
A+	664	26,5
B+	172	6,9
O-	97	3,9
A-	43	1,7
AB+	24	1,0
B-	2	0,1
Causa de muerte		
Trauma craneoencefálico	1.466	66,7
Accidente cerebrovascular	566	25,8
Otra causa	73	3,3
Encefalopatía hipóxica	66	3,0
Tumor cerebral	26	1,2
Tumor extracerebral	1	0,0

Frecuencias de haplotipos

Se detectaron 1.268 haplotipos HLA-A, -B y -DR; se encontraron 409 haplotipos HLA-A y -B; 383 HLA-B y -DR y 218 HLA-A y -DR. De los 1.268 haplotipos HLA-A, -B y -DR encontrados, la mayoría correspondió al A*24-B*35-DR*04, con 5,3 %, seguidos por el A*29-B*44-DR*07 (1,7 %), el A*24-B*61-DR*04 (1,6 %), el A*24-B*35-DR*08 (1,5 %), el A*02-B*35-DR*04 (1,4 %) y el A*03-B*07-DR*15 (1,4 %) (figura 1).

Los haplotipos HLA-A y -B más frecuentes fueron el *A*24-B*35, en 10 % de la población, seguido del A*02-B*51 (3,4 %), el A*02-B*35 (2,7 %) y el A*29-B*44, el A*02-B*39 y el A*24-B 61(B*40), cada uno con 2,5 % (figura 2).

De los 383 haplotipos HLA-B y -DR detectados, el que presentó mayor frecuencia en la población fue el B*35-DR*04 (9 %), seguido por el B*44-DR*07 (4,1 %), el B*07-DR*15 (3,4 %), el B*35-DR*08 (2,5 %) y el B*35-DR*01 (2,4 %) (figura 3).

De los 218 haplotipos HLA-A y-DR, el más frecuente fue el HLA A*24-DR*04, en 10 % de la población, seguido por el A*02-DR*04 (5,8 %), el A*02-DR*13 (3,5 %), el A*02-DR*07 (2,4 %), y por los haplotipos A*02-DR*08, A*03-DR*15, A*03-DR*15 y A*24-DR*08, cada uno con 2,2 % (figura 4).

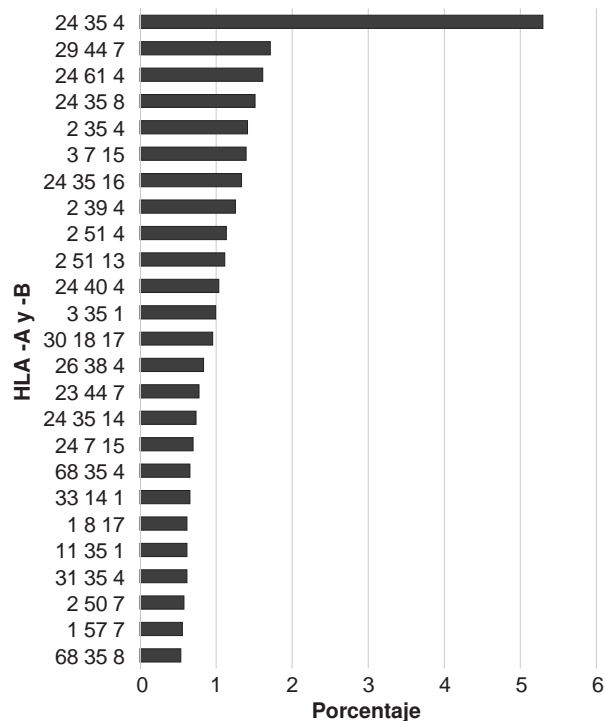


Figura 1. Frecuencia superior a 0,66 % de los haplotipos HLA-A, -B y -DR

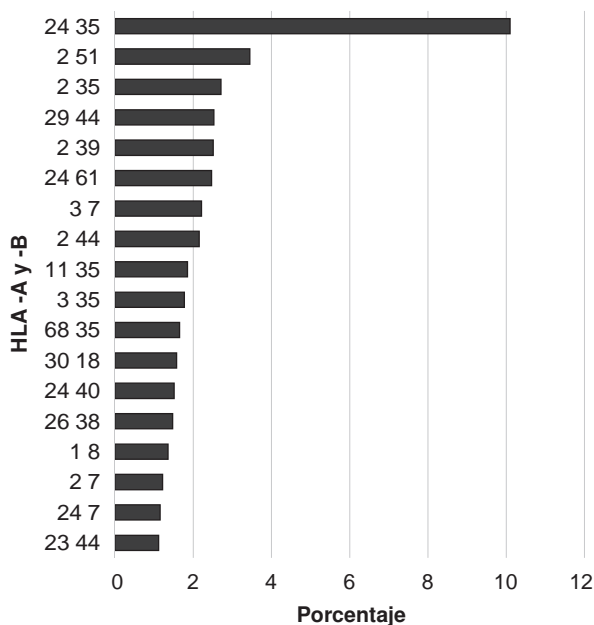


Figura 2. Frecuencia superior a 1,0 % de los haplotipos HLA-A y -B

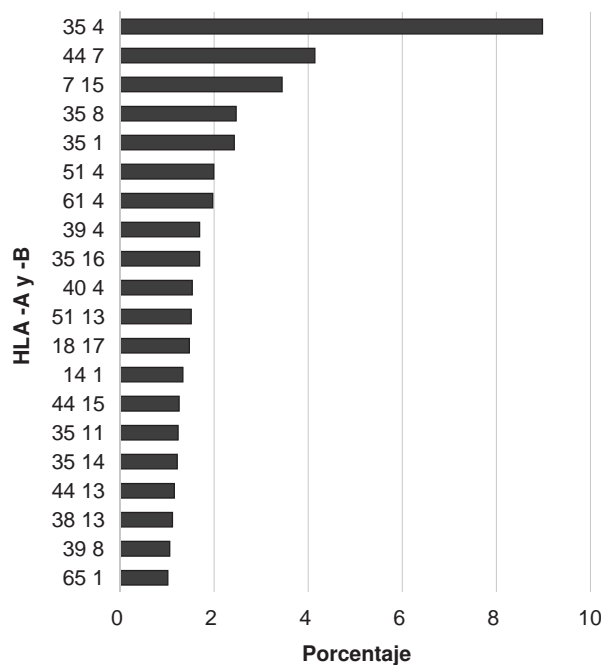


Figura 3. Frecuencia superior a 1,0 % de los haplotipos HLA-B y -DR

Equilibrio de Hardy-Weinberg para cada locus

Los tres loci se hallaron en equilibrio de Hardy-Weinberg con valores de $p < 0,05$ para la relación entre el número de heterocigóticos observados y el de los esperados (cuadro 3).

Discusión

En este estudio se registró información sobre la distribución de los alelos HLA de clases I y II en la población de donantes de órganos provenientes de las seis regionales en las que está dividida estructuralmente Colombia para el funcionamiento de la Red de Donación y Trasplantes (5,6).

La Red funciona mediante la coordinación regional, con sedes administrativas en Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla y Neiva, y las siguientes áreas de influencia: Regional 1: Cundinamarca, Tolima, Boyacá, Casanare, Meta, Caquetá, Vichada, Vaupés, Guaviare, Guainía, Putumayo y Amazonas; Regional 2: Antioquia, San Andrés y

Providencia, Chocó, Córdoba y Caldas; Regional 3: Valle, Risaralda, Quindío, Cauca y Nariño; Regional 4: Santander, Norte de Santander, Cesar y Arauca; Regional 5: Atlántico, Bolívar, Magdalena, La Guajira y Sucre, y Regional 6: Huila.

Los donantes reportados por cada regional pueden proceder de cualquier municipio de su jurisdicción. Esto influye directamente sobre la asignación de órganos con fines de trasplante, ya que los criterios de dicha distribución obedecen, en primer lugar, a criterios geográficos, motivo por el cual es importante conocer las frecuencias de HLA por regionales.

Los criterios científicos y técnicos para la asignación, por ejemplo, de un riñón, incluyen el tener un grupo sanguíneo idéntico o compatible en casos especiales; la compatibilidad de los HLA-A, -B y -DR; la demanda metabólica determinada por la edad; la sensibilización de los pacientes; el antecedente de haber sido donante vivo, y los días en lista de espera. Entre estos criterios, la compatibilidad del HLA otorga el segundo puntaje más alto después de la identidad del grupo sanguíneo, por lo cual es un factor determinante en la asignación de órganos.

Las características generales de la población estudiada, la distribución por edad, el grupo sanguíneo y las causas de muerte son datos que se reportan rutinariamente en los informes de la Red de Donación y Trasplantes de Colombia (7-10).

Los alelos más frecuentes fueron el A*02 (22,5 %) y el A*24 (20,2 %), lo cual coincide con los datos reportados en otros estudios en Colombia, en Latinoamérica y en la población hispana en general, los cuales evidencian que estos dos alelos aparecen con una frecuencia superior al 40 % (11-25).

Tal como ha sucedido en estudios anteriores en la población colombiana (10,21), no se detectó el alelo A*43, el cual solo se ha encontrado, con poca frecuencia, en un estudio en la población de Medellín (11). El alelo menos frecuente fue el A*80 (0,02 %), información ya registrada en otros estudios de varias poblaciones en Colombia (11,14,25).

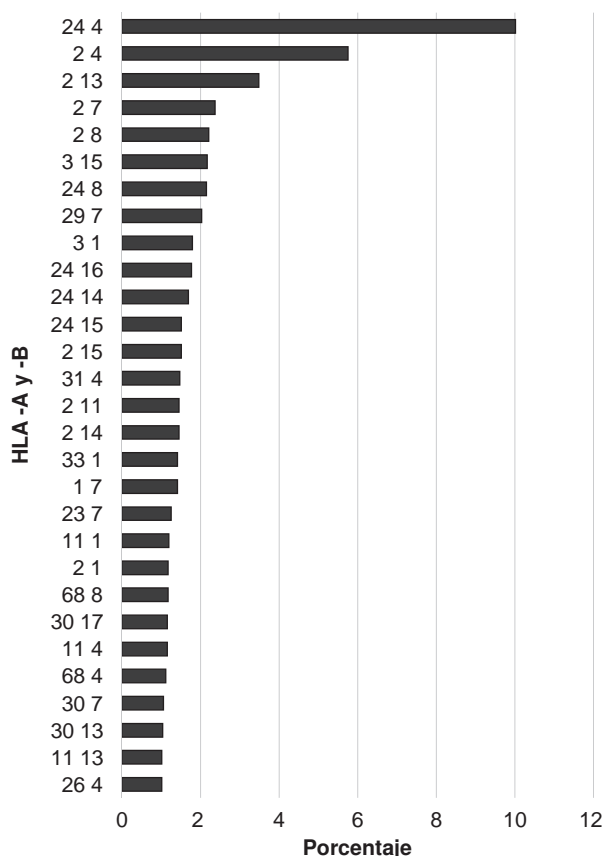


Figura 4. Frecuencia superior a 1,0 % de los haplotipos HLA-A y -DR

Cuadro 3. Equilibrio de Hardy-Weinberg para cada locus

Locus HLA	Número de genotipos	Heterocigotos observados	Heterocigotos esperados	p	Desviación estándar
A*	2.511	0,88132	0,87928	0,00938	0,00007
B*	2.511	0,92314	0,92432	0,00000	0,00000
DRB1*	2.511	0,88252	0,88546	0,00000	0,00000

En el *locus* B fue posible detectar 43 alelos, de los cuales el 40 % se presentó con frecuencias inferiores a 1 %. Solo el B*35 tuvo una frecuencia superior a 20 %, es decir, fue el más representativo, tal como se ha registrado para la población colombiana y latinoamericana en otros estudios (11-19).

El *locus* B es el más polimorfo, y en él se detectó un número mayor de alelos, de los cuales los B*35, B*44, B*07, B*51, B*39, B*18, B*61, B*40 y B*08, tuvieron frecuencias por encima del 3 % en la población estudiada y representaron el 63 % de la variación determinada en este *locus*.

Se detectaron, en esta ocasión, los alelos B*54, B*67, B*73 y B*82, los cuales no se habían encontrado anteriormente en población colombiana. Los alelos del *locus* B* con menor representación en la población analizada fueron el B*70, el B*67, el B*73 y el B*82, con frecuencias por debajo de 0,1 %. Se evidenciaron diferencias con lo reportado en estudios anteriores en población colombiana en cuanto a los alelos B*14, B*15 y las variantes alélicas ya claramente detectadas, variaciones determinadas, ante todo, por la disparidad en la resolución de las técnicas utilizadas para la tipificación del HLA.

Dado que el presente estudio fue retrospectivo y utilizó información suministrada por los laboratorios de inmunología de los hospitales y las clínicas habilitadas para la prestación de servicios de trasplante entre 2007 y 2014, y dado que no todos los laboratorios migraron en el mismo año a la tecnología Luminex, es dable suponer que en los años 2010 y 2011 no se detectaban todas las variantes alélicas de HLA-B*14, HLA-B*15, y DRB1*03 (11,12,14,25).

En cuanto al *locus* DRB1*, las frecuencias más altas fueron para los alelos DRB1* 04, DRB1* 13, DRB1* 07, DRB1* 15 y DRB1* 01, con valores por encima de 9,5 %, los cuales, en su conjunto, representaron el 65 % de la variación para este *locus*, resultados que concuerdan con reportes anteriores en población colombiana (11,14,25).

El DRB1*04 fue el alelo más frecuente (23 %), resultado similar a lo reportado por Ossa, *et al.*, Arias, *et al.* y Arrunátegui, *et al.* (12,14,25); la frecuencia de este alelo es diferencialmente alta comparada con la de los demás alelos del *locus* DRB1*, pues duplica la del que ocupa el segundo lugar, el DRB1*13 (11,7 %).

Los alelos que presentaron las frecuencias más bajas fueron el DRB1*12 y el DR 18(3), lo cual coincide con lo reportado en estudios anteriores

en población colombiana (11). Sin embargo, es necesario mencionar que, al igual que las posibles deficiencias en la tipificación de las variantes alélicas B*14 y B*15, es posible que las relacionadas únicamente con la resolución de la técnica hayan resultado en un menor registro de la frecuencia del DR18 (3), la cual podría haberse subsumido en las tipificaciones reportadas como DRB1*03. Para determinar frecuencias más exactas en este tipo de alelos, sería necesario evaluar una muestra de individuos con la misma técnica para homologar, así, la resolución utilizada.

El haplotipo HLA A*24 B*35 DRB1*04 fue el más frecuente, con 5,3 %, lo cual concuerda con lo reportado en estudios anteriores (11,14,25); sin embargo, dado que en este estudio la población provenía de diferentes regiones de Colombia, se pudieron observar algunas diferencias con estudios anteriores en poblaciones específicas, como las del suroccidente colombiano, y las de Medellín y Bogotá.

En este estudio se proporciona información sobre la distribución de los antígenos HLA de clases I y II en la población de donantes de órganos provenientes de las seis regionales en las que está dividida la Red de Donación y Trasplantes, resultados que permitirán a los grupos de trasplante del país tener una base para calcular la probabilidad de encontrar donantes compatibles con los pacientes registrados en las listas de espera, así como con aquellos pacientes en espera de trasplante renal y cardíaco que por sus condiciones clínicas estén sensibilizados con anticuerpos contra HLA, pues los resultados presentados permiten utilizar el pánal de anticuerpos reactivos con las frecuencias antigénicas y de haplotipos de HLA de la población colombiana.

Con la información de la Red de Donación y Trasplante sobre donantes de las seis regionales del país, será posible determinar si existen diferencias significativas en la frecuencia de alelos y haplotipos por región geográfica.

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Salud, especialmente a la Dirección de Redes en Salud Pública, a la Subdirección Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre, a la Coordinación Red Nacional de Donación y Trasplantes, y a la Oficina de Tecnología de la Información y Comunicación, así como a los laboratorios de inmunología que actúan como parte de la Red de Donación y Trasplantes en el país.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Financiación

Dirección Redes en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud

Referencias

- Doxiadis II.** Compatibility and kidney transplantation: The way to go. *Front Immunol.* 2012;14:3:111. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2012.00111>
- Clark B, Unsworth DJ.** HLA and kidney transplantation. *J Clin Pathol.* 2010;63:21-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2009.072785>
- Aydingoz SE, Takemoto SK, Pinsky BW, Salvalaggio PR, Lentine KL, Willoughby L, et al.** The impact of human leukocyte antigen matching on transplant complications and immunosuppression dosage. *Hum Immunol.* 2007;68:491-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2007.02.004>
- Laperrousaz S, Tiercy J, Villard J, Ferrari S.** HLA and non-HLA polymorphisms in renal transplantation. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:368-79. <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13668>
- Ministerio de Salud y Protección Social.** Decreto 2493. Diario Oficial N°. 45631. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2004.
- Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 2640. Diario Oficial N° 46007. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2005.
- Instituto Nacional de Salud.** Informe Red Donación y Trasplante, 2010. Bogotá: INS; 2010. Fecha de consulta: 10 de junio de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20FinalRed%20D%20Tx%20-%202010.pdf>.
- Instituto Nacional de Salud.** Informe anual Red de Donación y Trasplantes, 2011. Bogotá: INS; 2011. Fecha de consulta: 10 de junio de 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe%20Red%20Donacion%20y%20Trasplantes%20Vol%201%202011.pdf>.
- Instituto Nacional de Salud.** Informe anual Red de Donación y Trasplantes, 2012. Bogotá: INS; 2012. Fecha de consulta: 10 de junio de 2015. Disponible en: http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/Informe_Red%20donacion%20y%20trasplantes%20Vol2_2012.pdf.
- Instituto Nacional de Salud.** Informe anual Red de Donación y Trasplantes, 2013. Bogotá: INS; 2013. Fecha de consulta: 10 junio 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Estadsticas/INFORME%20ANUAL%202013%20RED%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTES.%20Vol%2003.pdf>.
- Rodríguez LM, Giraldo MC, García N, Velásquez L, París SC, Álvarez CM, et al.** Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 en donantes fallecidos, Medellín, Colombia. *Biomédica.* 2007;27:537-47. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v27i4.172>
- Ossa H, Manrique A, Quintanilla S, Peña A.** Polimorfismos del sistema HLA (loci A*, B* y DRB1*) en población colombiana. *NOVA.* 2007;5:25-30.
- Bermeo S, Guerra M, Ostos H.** Frecuencias de HLA-A-B y DRB1 en una población de Huila, Colombia. *Revista Facultad de Salud.* 2010;2:9-19.
- Arias Y, Castro M, Ríos M, López J, Echeverry S, Martínez O, et al.** Analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allelic, genotypic, and haplotypic frequencies in Colombian population. *Colombia Médica.* 2010;41:336-43.
- Bengochea M, Álvarez I, Hidalgo PC, Cabrera A, Senatore O, Toledo R, et al.** HLA-A, -B, -DR en receptores de trasplante de médula ósea en Uruguay. *Rev Med Uruguay.* 2003;19:149-58.
- Alfaro EL, Dipierri JE, Gutiérrez N, Vullo CM.** Frecuencias génicas y haplotípicas del sistema HLA en el noroeste argentino. *Antropo.* 2004;6:15-23.
- Weir BS.** Genetic Data Analysis II. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 1996.
- de Pablo R, Beraún Y, Nieto A, Calzada JE, Rementería MC, Sanz L, et al.** HLA class I and class II allele distribution in the Peruvian population. *Tissue Antigens.* 2000;56:507-14. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0039.2000.560604.x>
- Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA.** Analysis of the frequencies of HLA-A, B and C alleles and haplotypes in the five mayor ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol.* 2000;62:1009-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00298-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00298-1)
- Cao K, Hollenbach JA, Shi XJ, Shi WX, Chopek M, Fernández-Viña MA.** HLA-A,-B and Cw allele frequencies in Hispanic population from the USA. *Hum Immunol.* 2004;65:1206-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2004.08.160>
- Cao k, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA.** Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol.* 2001;62:1009-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00298-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00298-1)
- Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL.** HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: The National Marrow Donor Program Donor Registry 1. *Transplantation.* 1997;64:1017-27.
- Middleton D, Williams F, Meenagh A, Daar AS, Gorodezky C, Hammond M, et al.** Analysis of the distribution of HLA-A alleles in populations from five continents. *Hum Immunol.* 2000;61:1048-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859\(00\)00178-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0198-8859(00)00178-6)
- Zachary AA, Steinberg AG, Bias WB, Leffell MS.** The frequencies of HLA alleles and haplotypes and their distribution among donors and renal patients in the UNOS registry. *Transplantation.* 1996;62:272-83.
- Arrunátegui A, Villegas A, Ocampo L, Rodríguez L, Abdelmounim B.** Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas del sistema HLA clase I y II en donantes de una población del suroccidente colombiano. *Acta Med Colomb.* 2013;38:16-21.