



UNIVERSIDAD DE TALCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

IMPORTANCIA DE LA COMPATIBILIDAD ABO DONANTE-RECEPTOR EN  
TRASPLANTES ALOGÉNICOS DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS PARA  
DISMINUIR EL USO DE TERAPIA TRANSFUSIONAL: REVISIÓN DE LA  
LITERATURA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNO: VANIA ALEJANDRA MANCILLA DÍAZ  
PROFESOR GUÍA: TM MARÍA NATALIA VÉLIZ OLIVOS

TALCA-CHILE  
2019

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

## ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	1
2.	INTRODUCCIÓN .....	2
3.	OBJETIVOS .....	4
3.1	Objetivo general.....	4
3.2	Objetivos específicos .....	4
4.	METODOLOGÍA .....	5
4.1	Diseño .....	5
4.2	Estrategia de búsqueda .....	5
4.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	5
4.4	Análisis de los datos .....	6
5.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	7
5.1	Células madre hematopoyéticas y hematopoyesis .....	7
5.2	Sistema ABO .....	9
5.2.1	Generalidades del sistema ABO .....	9
5.2.2	Biosíntesis de los antígenos del sistema ABO .....	11
5.3	Trasplante de células madre hematopoyéticas.....	12
5.4	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas .....	14
5.4.1	¿Cómo se realiza un trasplante de células madre hematopoyéticas? .....	15
5.4.2	Incompatibilidad ABO en Allo-HSCT .....	18
5.4.3	Complicaciones relacionadas al Allo-HSCT con ABOi .....	20
5.4.4	Regímenes de acondicionamiento.....	23
5.4.5	Allo-HSCT y terapia transfusional .....	25
5.4.5.1	Impacto de la terapia transfusional en un Allo-HSCT .....	26
5.4.5.2	Estudios inmunohematológicos .....	28
5.4.5.3	Selección del hemocomponente .....	29
5.4.5.4	Irradiación de los hemocomponentes .....	34
5.4.5.5	Aloinmunización en terapia transfusional.....	35
5.4.6	Disminución de terapia transfusional en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ABO compatible.....	37
6.	CONCLUSIONES .....	39
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
8.	ANEXOS .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N° 1:</b> CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS DEL SISTEMA ABO.....	10
<b>Tabla N° 2:</b> TIPOS DE TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	14
<b>Tabla N° 3:</b> REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO.....	25
<b>Tabla N° 4:</b> PREFERENCIAS DE TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES SEGÚN COMPATIBILIDAD E INCOMPATIBILIDAD ABO.....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N° 1:</b> DIAGRAMA DE HEMATOPOYESIS A PARTIR DE LA CÉLULA TRONCAL PLURIPOTENCIAL.....	9
<b>Figura N° 2:</b> BIOSÍNTESIS DE ANTÍGENO H EN ERITROCITOS ( <i>FUT 1</i> ).....	12
<b>Figura N° 3:</b> PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DESDE MÉDULA ÓSEA.....	16
<b>Figura N° 4:</b> PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DESDE SANGRE PERIFÉRICA DEL DONANTE E INFUSIÓN AL PACIENTE.....	17

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo N° 1:</b> REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS.....	46
<b>Anexo N° 2:</b> TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES PARA TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS ABO INCOMPATIBLE.....	47

## 1. RESUMEN

Las células madre hematopoyéticas son una población celular capaz de dar origen a todas las células sanguíneas maduras (hematopoyesis). El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es un procedimiento que consiste en la infusión de células madre hematopoyéticas a un paciente previamente acondicionado con el fin de reconstruir su sistema hematopoyético tanto por enfermedades hematológicas como no hematológicas. Los primeros estudios se realizaron en ratones irradiados letalmente a los cuales se les inyectó células de médula ósea de ratones sanos pudiendo sobrevivir. Con ello comenzaron décadas de investigaciones, el descubrimiento del sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) y compatibilidad entre donantes, siendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos un tratamiento para enfermedades hematológicas malignas y no malignas. La incompatibilidad ABO (ABOi) entre donante y receptor no es una barrera para este tipo de trasplantes, pero se hace necesaria la vigilancia del paciente por posibles reacciones adversas tempranas o tardías. La incompatibilidad ABO entre donante y receptor del trasplante puede conllevar a algunos efectos negativos que se manifiestan post trasplante tales como aplasia pura de glóbulos rojos, enfermedad injerto versus huésped, mortalidad relacionada al trasplante, entre otros. Existen tres tipos de incompatibilidad ABO: ABOi mayor, ABOi menor y ABOi bidireccional. Para el uso de terapia transfusional, se debe tener presente en ABOi mayor la compatibilidad de los GR transfundidos y la restricción de la transfusión de isoaglutininas adicionales incompatibles con el donante, en ABOi menor la compatibilidad de los GR mientras se evita el ingreso de isoaglutininas en contra de los GR residuales del receptor, y en ABOi bidireccional la incompatibilidad de todos los hemocomponentes. El manejo de la sangre del paciente se aplica a este grupo de pacientes al evitar las transfusiones innecesarias sin poner en peligro la seguridad del paciente y sin el riesgo de una transfusión insuficiente.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las células madre hematopoyéticas, también llamadas células troncales hematopoyéticas (CTH) o “stem cells”, corresponden a una población celular capaz de dar origen a las tres líneas de células sanguíneas maduras: glóbulos rojos o eritrocitos, responsables del transporte de oxígeno hacia los tejidos, glóbulos blancos o leucocitos, responsables del sistema inmune o sistema de defensa contra infecciones, y plaquetas, responsables de la hemostasia primaria.

Las células madre hematopoyéticas se diferencian de las células embrionarias por su capacidad de transformarse en células sanguíneas maduras mientras estas últimas pueden hacerlo en cualquier tipo de célula del cuerpo.

Las CTH se encuentran en su mayoría en la médula ósea, representando menos del 1 % de células sanguíneas en ella, pero también pueden encontrarse en sangre periférica y en cordón umbilical.

El trasplante de médula ósea (*Bone Marrow Transplantation, BMT*) y el trasplante de células madre de sangre periférica (*Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, PBSCT*), conocidos en su conjunto como trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT*) son procedimientos que consisten en la infusión de CTH a un paciente previamente acondicionado para recibir este injerto, con el fin de reconstruir el sistema hematopoyético de un paciente. Este procedimiento se lleva a cabo por diferentes razones: tratamiento de neoplasias malignas, reemplazo de un sistema hematopoyético ausente o con funcionamiento precario y enfermedades genéticas con expresión insuficiente del producto del gen afectado, siendo así una terapia útil, y muchas veces única, para enfermedades tanto de tipo hematológicas como no hematológicas.



Existen dos tipos de trasplantes de células hematopoyéticas: autógeno, donde se utilizan las CTH del propio paciente, y alogénico, donde se utilizan las CTH de un donante que puede estar emparentado con el paciente (hermano, padre, madre) o no emparentado.

La incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO entre el donante y el receptor no representa un impedimento para realizar un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y no es una contraindicación, pero sí se hace necesario evaluar las complicaciones o reacciones adversas en el receptor que pueden ser a corto o a largo plazo, tales como reacciones hemolíticas, supervivencia promedio del paciente, enfermedad injerto versus huésped, mortalidad asociada con el trasplante, etc.

Para que el Allo-HSCT sea exitoso se deben trasplantar células madre compatibles entre donante y receptor, para ello se estudia la compatibilidad de los Antígenos Leucocitarios Humanos (*Human leukocyte antigen, HLA*), disminuyendo la probabilidad de que el paciente rechace el trasplante entre más compatibles estos sean, dejando así de lado muchas veces el estudio de la compatibilidad de sus respectivos grupos ABO.

Con el fin de velar por la seguridad del paciente, se hace necesaria la vigilancia de este durante y después del trasplante con el fin de minimizar las reacciones adversas sobre todo en trasplantes con incompatibilidad ABO.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Fundamentar la asociación entre compatibilidad del sistema ABO y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y su impacto en terapia transfusional.

#### 3.2 Objetivos específicos

Realizar una búsqueda sistemática de artículos científicos, documentos y revisiones acerca de la asociación entre compatibilidad ABO, transfusiones sanguíneas y trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Describir hematopoyesis y estructura de células madre hematopoyéticas, trasplante de células madre hematopoyéticas y formación del sistema sanguíneo ABO.

Describir el impacto de las transfusiones sanguíneas en pacientes que han recibido trasplantes alogénicos de células madre con incompatibilidad ABO.

Analizar la documentación consultada de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño

Se realizó una revisión sistemática de documentos, artículos científicos, libros y revisiones dedicadas a la importancia de la compatibilidad del sistema ABO con los trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas y su impacto en la terapia transfusional del paciente.

### 4.2 Estrategia de búsqueda

Se consultaron fuentes de libros pertenecientes a la colección de la Biblioteca Central de la Universidad de Talca y artículos científicos y revisiones extraídos de *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PubMed).

### 4.3 Criterios de inclusión y exclusión

De todas las fuentes encontradas y consultadas se utilizaron libros de hematología y sistemas sanguíneos con el fin de incorporar información técnica, además de artículos científicos y revisiones actualizados sobre la asociación de la compatibilidad del sistema ABO en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para disminuir el uso de terapia transfusional.

Se excluyeron de esta revisión bibliográfica todos aquellos artículos científicos y revisiones con una antigüedad superior a los 10 años y todos aquellos libros con una antigüedad superior a los 15 años.

#### 4.4 Análisis de los datos

La información se estructuró, en primer lugar, para comprender aspectos técnicos relacionados con células madre hematopoyéticas, trasplante de estas y formación del sistema ABO por separado y, en segundo lugar, de acuerdo al análisis de las distintas publicaciones sobre el tema en cuestión.

## 5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 Células madre hematopoyéticas y hematopoyesis

Las células madre o células troncales hematopoyéticas (CTH) son una población celular capaz de dar origen a todas las células sanguíneas maduras. Sus tres propiedades características son su autorrenovación o capacidad de renovarse a sí mismas, su multipotencialidad o capacidad de diferenciarse hacia todos los tipos de células sanguíneas y su capacidad de proliferar(1). En 1945 se evidenció por primera vez la existencia de las CTH al comprobar que mediante un trasplante de médula ósea se podían rescatar individuos que habían sido expuestos a altas dosis de radiación, así, en 1960 Till y McCulloch realizaron estudios en ratones irradiados letalmente a los cuales se les inyectó células de médula ósea de ratones sanos pudiendo sobrevivir, de esta manera se comenzaron a analizar los tejidos hematopoyéticos de estos ratones naciendo así la definición de célula madre hematopoyética además de sus tres propiedades, aunque el término de “célula madre” ya se había utilizado en hematología en 1896 por Pappenheim(1,2).

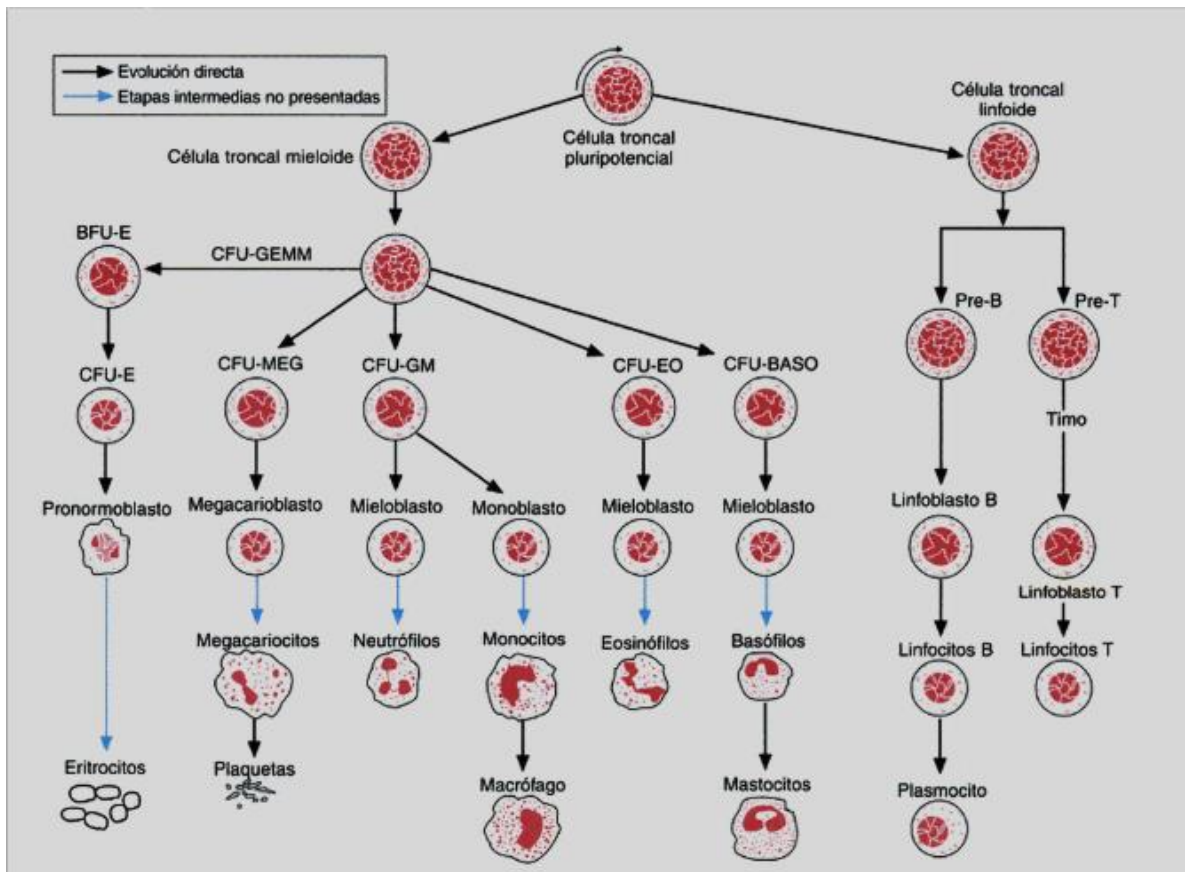
La médula ósea corresponde al sitio donde ocurre la formación de todas las líneas celulares sanguíneas, es decir, la hematopoyesis, donde las CTH corresponden al 1 % de las células que allí residen, mientras que en la sangre periférica van desde 0,01 % hasta 0,1 % (2).

Las CTH no son identificables morfológicamente, por lo que para poder identificarlas se utiliza inmunofenotipo en base a los marcadores de superficie CD34+, CD38-, HLA-DR-, aunque estos marcadores no son únicos de estas células. CD34 tiene función de adhesión de la célula troncal al estroma de la médula ósea y además participa en la interacción entre progenitores.(1)

La generación de CTH resulta de la división de estas. La división celular puede ser simétrica, es decir, la formación de dos células hijas con igual destino, o asimétrica, es decir, dos células hijas con diferente destino en la línea celular. La división asimétrica resulta de factores tanto intrínsecos como extrínsecos, siendo los intrínsecos aquellos determinantes como factores de transcripción o receptores celulares y los extrínsecos aquellos factores ambientales como las citoquinas(1).

La hematopoyesis es el proceso de formación, desarrollo y maduración de las distintas células sanguíneas. Los sitios donde ocurre la hematopoyesis cambian a lo largo de la vida, en el embrión, el feto y el adulto, distinguiéndose tres fases: mesoblástica, hepática y medular, respectivamente. En el embrión la hematopoyesis ocurre en una fuente intraembrionaria cercana a la arteria aorta (período mesoblástico), en el feto la hematopoyesis comienza a ocurrir en el hígado (período hepático) desde las 4 a 5 semanas de gestación en adelante y manteniéndose hasta 1 a 2 semanas después del nacimiento, siendo este el sitio principal en la vida fetal, y en el adulto la hematopoyesis ocurre a nivel de la médula ósea (período medular) convirtiéndose en el sitio principal a partir del sexto mes de vida(3).

Las CTH también se denominan Unidad Formadora de Colonias Mieloides y Linfoides (CFU-ML) dado que dan origen a estas dos líneas celulares. En primer lugar, la línea mieloide o CFU-GEMM (granulocítica, eritroide, monocítica y megacariocítica) da origen a dos CFU: CFU-MegE (megacariocito, eritrocito) la cual se divide en CFU-Meg y CFU-E, y CFU-GM (granulocito, monocito) la cual se divide en CFU-G y CFU-M. En segundo lugar, la línea linfoide da origen a los linfocitos B y los linfocitos T (Figura 1)(1).



**Figura N° 1:** DIAGRAMA DE HEMATOPOYESIS A PARTIR DE LA CÉLULA TRONCAL PLURIPOTENCIAL. Fuente: Rodak B. Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Ed. Médica Panamericana. 2ª ed. Buenos Aires; 2004. 75 p.

## 5.2 Sistema ABO

### 5.2.1 Generalidades del sistema ABO

El sistema sanguíneo ABO fue descubierto por Karl Landsteiner en 1901, está compuesto por los antígenos A, B y H, es el primer y más importante sistema sanguíneo en medicina transfusional ya que en el suero sanguíneo se encuentran anticuerpos naturales (isotipo IgM) dirigidos contra los antígenos faltantes los cuales son muy hemolíticos a temperatura corporal pudiendo provocar la muerte del receptor. Los antígenos del sistema ABO se encuentran presentes en casi todas las células del organismo, exceptuando a los huesos, las córneas y el

sistema nervioso central. Se encuentran presentes ya en la quinta a sexta semana de gestación y en el eritrocito aparecen desde que este es proeritroblasto(4).

Los antígenos eritrocitarios se agrupan en sistemas sanguíneos, colecciones, series de alta frecuencia o series de baja frecuencia, perteneciendo este sistema ABO al sistema sanguíneo 001 (terminología actual por nomenclatura numérica de la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea, ISBT). El sistema sanguíneo ISBT 018 corresponde al sistema H el cual posee el antígeno H que es el sustrato para la formación de los antígenos del sistema ABO, A y B, y está presente en el 99,9 % de la población. El sistema ABO representa un modelo de cuatro alelos (A1, A2, B y O), expresándose seis fenotipos a partir de diez genotipos, dando origen a los cuatro grupos sanguíneos: A, B, AB y O. Cada uno de estos grupos presenta sus respectivos antígenos y además expresa anticuerpos naturales contra los antígenos que no presenta(4) (Tabla 1).

**Tabla N° 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS DEL SISTEMA ABO.**

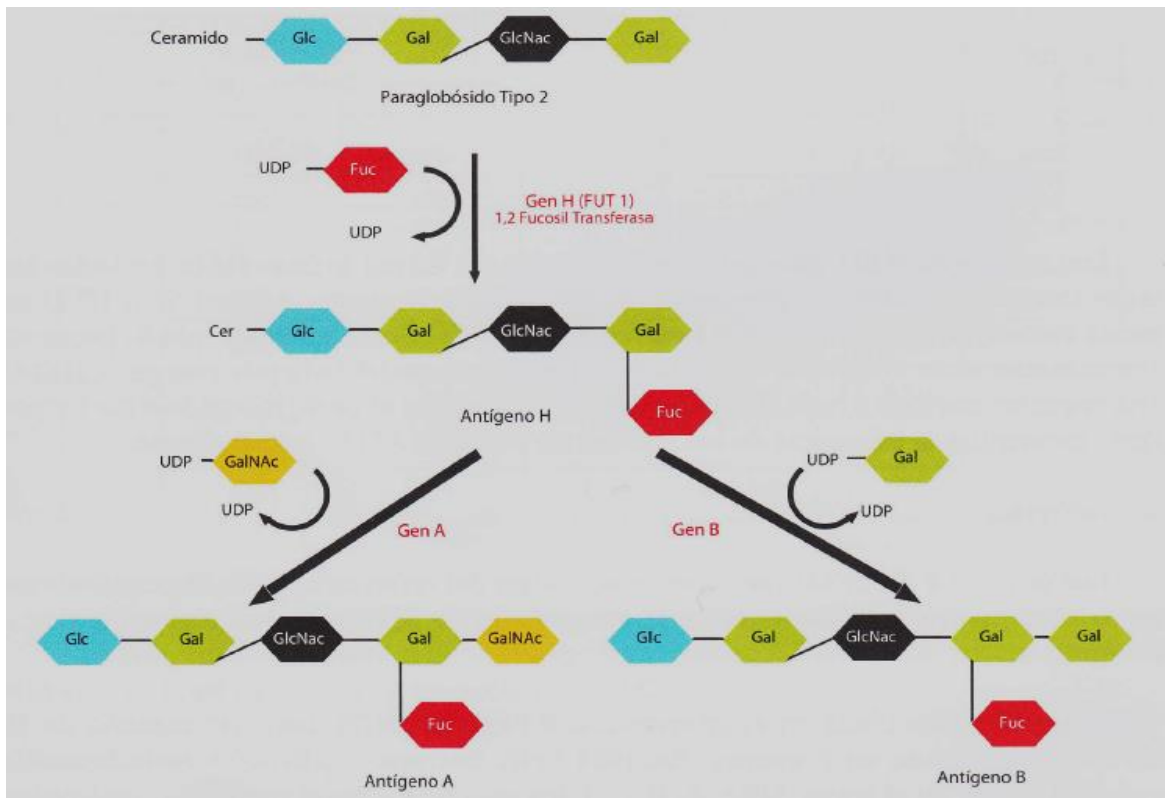
Grupo sanguíneo	Antígenos	Anticuerpos	Fenotipos	Genotipos
A	Ag A1 / Ag A2	Anti-B	A1  A2	A1O A1A1 A1A2 A2O A2A2
B	Ag B	Anti-A	B	BO BB
AB	Ag A y Ag B	-	A1B A2B	A1B A2B
O	-	Anti-A y Anti-B	O	OO



### 5.2.2 Biosíntesis de los antígenos del sistema ABO

Los antígenos del sistema ABO, de naturaleza hidrocarbonada, están dados por el *gen ABO* (localizado en el cromosoma 9) en combinación con otros genes como el *gen H* y el *gen Se*, genes homólogos localizados en el brazo largo del cromosoma 19. El *gen H (FUT1)* es activo en el tejido hematopoyético siendo así el responsable de la expresión del antígeno H en eritrocitos y está presente en el 99,9 % de la población, mientras que el *gen Se (FUT2)* es responsable de la expresión del antígeno H y está presente en el 80 % de la población(4) (Figura 2).

Para la producción de los antígenos A, B y H en eritrocitos el *gen H (FUT1)* codifica una proteína con actividad enzimática,  $\alpha$ 1,2 fucosil transferasa, la cual actúa sobre el paraglobósido tipo 2, cuyo primer azúcar de esta cadena precursora es Glucosa y donde el enlace entre el azúcar terminal con el subterminal es  $\beta$ 1-4, dando origen al antígeno H. Sobre este actúan los genes *A*, *B* o ambos según corresponda dando origen a dichos antígenos. El alelo O codifica un péptido sin actividad catalítica, por lo tanto el antígeno H no se modifica, es decir, los eritrocitos de fenotipo O son quienes tienen la mayor concentración de antígeno H(4).



**Figura N° 2:** BIOSÍNTESIS DE ANTÍGENO H EN ERITROCITOS (*FUT 1*). (Glc=glucosa; Gal=galactosa; GlcNac=N-acetilglucosamina; GalNAc=N-acetilgalactosamina; Fuc=fucosa; UDP=uridin difosfato). Fuente: Vásquez Rojas M., Maldonado Rojas M. Sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica. Editorial Universidad de Talca. Talca-Chile; 2013.

### 5.3 Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se realiza con el fin de reconstituir ya sea parcial o totalmente el sistema hematopoyético de un paciente. Este trasplante puede ser realizado a partir de CTH obtenidas de tres fuentes: médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical, es por ello que el término “trasplante de médula ósea” se modificó a “trasplante de progenitores hematopoyéticos”. Actualmente el TPH obtenidos de sangre periférica es más recomendable por sobre el TPH obtenidos de médula ósea ya que es más seguro, fácil de obtener y la reconstitución hematológica es más rápida. Este tratamiento es

utilizado tanto para enfermedades hematológicas (malignas y no malignas) como no hematológicas(1).

Estos descubrimientos se basaron en los efectos de la radiación, siendo las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki en 1945 las que mostraron estos efectos letales. Diversos estudios en ratones lograron demostrar que estos eran protegidos al ser irradiados con dosis letales y ser trasplantados con médula ósea autóloga. Dichos estudios llevaron a experimentar con seres humanos enfermos de leucemia, irradiándolos para destruir sus células malignas y luego trasplantándolos, pero sin resultados positivos a menos que el trasplante fuera realizado desde un gemelo del paciente. No fue hasta la década del 60 en que se describió el Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) o HLA (*Human leukocyte antigens*) en humanos, donde se determinó que el estudio de compatibilidad era un paso importante para realizar TPH realizándose así estos tratamientos de forma exitosa, comenzando por hermanos HLA idénticos, luego por donantes emparentados y finalmente por donantes no emparentados. Los objetivos principales del TPH son, en primer lugar, sustituir el sistema hematopoyético total o parcialmente defectuoso de un paciente, en segundo lugar, restaurar la función normal hematopoyética de pacientes oncológicos sometidos a altas dosis de quimioterapia y radioterapia y, en tercer lugar, sustituir la médula ósea por una genéticamente sana en casos de enfermedades genéticas que dañen la médula ósea del individuo(1).

Los tipos de trasplantes de células madre hematopoyéticas son dos, alogénico y autólogo, y se resumen en la Tabla 2.

**Tabla N° 2: TIPOS DE TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**

TPH Alogénico	Singénico	PH obtenidos de un gemelo univitelino idéntico	HLA idéntico
	Alogénico familiar	PH obtenidos de un donante familiar (generalmente hermano)	HLA idéntico
			HLA parcialmente compatible
	Alogénico de donante no emparentado	PH obtenidos de un donante no familiar	HLA idéntico
			HLA no idéntico
Haploidénticos	PH obtenidos de un donante familiar que comparte la mitad de los genes (generalmente uno de los padres)	Mitad de genes HLA	
TPH Autólogo	PH obtenidos del propio paciente previamente recolectados y criopreservados		

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos; PH: Progenitores Hematopoyéticos.

#### 5.4 Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

El Allo-HSCT se realiza en pacientes con cánceres de sangre de alto riesgo y en síndromes de insuficiencia de médula ósea. La eficacia de este tratamiento se fundamenta en la capacidad que poseen las células T del donante de mediar una respuesta antitumoral en el receptor del trasplante. La mortalidad relacionada al trasplante ha disminuido significativamente durante la última década debido a la implementación de estrategias de profilaxis ante la enfermedad injerto versus huésped, regímenes de acondicionamiento y a la detección temprana de infecciones(5).

La incompatibilidad ABO no es un obstáculo para realizar un Allo-HSCT, de hecho, más del 30% de los Allo-HSCT de donantes relacionados y más del 50% de los Allo-HSCT de donantes no relacionados involucran a donantes y receptores con incompatibilidad ABO y estos también pueden diferir para otros antígenos eritrocitarios(6).

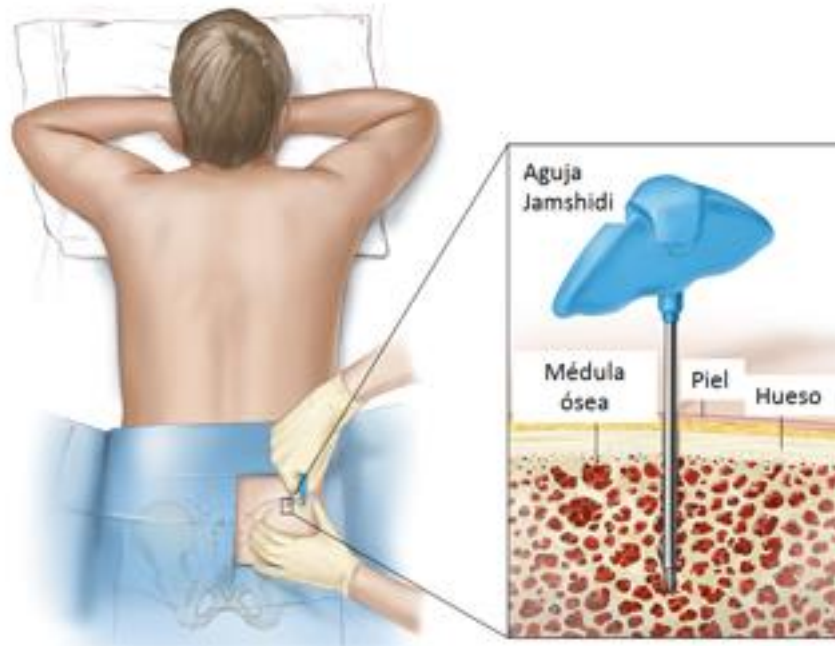
#### 5.4.1 ¿Cómo se realiza un trasplante de células madre hematopoyéticas?

En el contexto de la quimioterapia de dosis altas, las células madre hematopoyéticas CD34<sup>+</sup> reinyectadas tienen como objetivo restaurar la función de la médula ósea(7). Al principio, todos los donantes potenciales deben completar un cuestionario de detección de antecedentes de salud, la información obtenida de este cuestionario proporciona orientación para determinar la elegibilidad médica y la idoneidad de un posible donante. Se plantearán preguntas a cada potencial donante para evaluar el riesgo del donante de tener una enfermedad transmisible. Las preguntas incluyen conductas sexuales, medicamentos usados sin receta, tatuajes, perforaciones en la piel y viajes en áreas donde puede haber exposición a la malaria o al agente de la encefalopatía espongiforme bovina. Similar a la situación en la transfusión de sangre, muchas etiologías infecciosas, incluyendo el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), si están presentes en el producto, podrían transmitirse al receptor(8). La recolección de células madre se realiza de la siguiente manera:

##### 1) Células madre obtenidas de médula ósea

Bajo anestesia general o regional, la médula se aspira desde las crestas ilíacas posteriores bilaterales del hueso de la cadera utilizando agujas de gran diámetro [Figura 3(9)]. El volumen final objetivo de la recolección de médula ósea es de 15 a 20 ml por kg del peso corporal del receptor, con una cantidad máxima de 20 ml por kg del peso del donante. La dosis de las células CD34<sup>+</sup> es  $2 \times 10^8$  células nucleadas por peso del receptor (kg). La donación depende de la política de cada instituto individual. Los donantes podrían presentar dolor en

el área de recolección (espalda o cadera, 82%), dolor de garganta después de la anestesia (33%) y dolor de cabeza después de la anestesia (17%) al día siguiente después de la extracción de médula ósea siendo la mayoría de estas complicaciones leves(8).

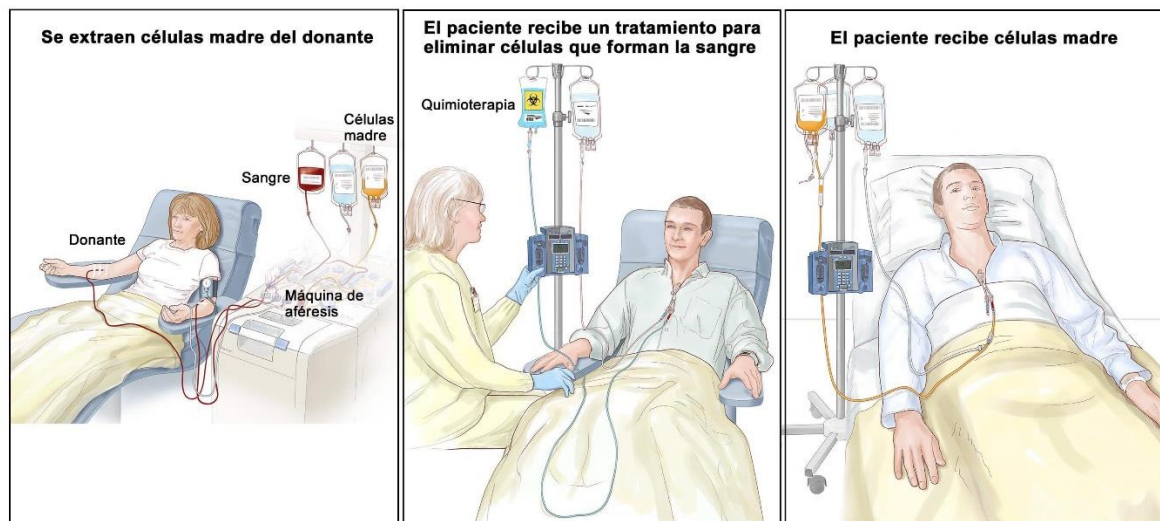


**Figura N° 3:** PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DESDE MÉDULA ÓSEA. Fuente: Coordinación de Trasplantes del Hospital General Universitario de Alicante. DONACIÓN Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. 2019.

## 2) Células madre obtenidas de sangre periférica

Como prerrequisito y debido al hecho de que las células madre hematopoyéticas se encuentran en sangre periférica solo en pequeñas cantidades, deben movilizarse desde la médula ósea a la sangre periférica, recolectadas por citaféresis y almacenadas hasta la reinfusión(7). En las últimas dos décadas, la práctica de la recolección estimulada por G-CSF de células madre de sangre periférica (PBSC) se ha convertido en el método más común de donación para donantes adultos(10) y puede ser utilizado en conjunto con otros

medicamentos como Plerixafor(11). El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) se ha utilizado entre donantes sanos para movilizar las células madre (desde la médula ósea hasta la sangre periférica), y se administra típicamente por vía subcutánea a una dosis diaria de 10–16 µg/kg de peso corporal del donante durante un período de 4–6 días, puede administrarse en una sola inyección diaria o dividirse en inyecciones de dos veces al día. Se recogen las células madre de sangre periférica (*Peripheral blood stem cells, PBSC*) mediante aféresis utilizando un separador de células de flujo continuo después de la cuarta o quinta dosis de la inyección de G-CSF. La dosis óptima de células CD34<sup>+</sup> para trasplante alogénico son 2–8x10<sup>6</sup> células por kg de peso corporal del receptor. La mayoría de los donantes se someten a uno o dos procedimientos de aféresis dentro de 1 o 2 días. El anticoagulante más común utilizado en la aféresis de PBSC es la solución de citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA) y quela el calcio en la sangre. Como resultado, se desarrolla una hipocalcemia y sus manifestaciones incluyen sensación de adormecimiento en dedos, parestesia, contracciones musculares, tetania, temblor, espasmos, dolor de cabeza, hipotensión, etc.(8). El paciente recibe el injerto de células madre a través de un catéter venoso central [Figura 4(12)]. El procedimiento de un Allo-HSCT se encuentra explicado gráficamente en el Anexo 1(13).



**Figura N° 4:** PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS DESDE SANGRE PERIFÉRICA DEL DONANTE E INFUSIÓN AL PACIENTE. Fuente: Instituto Nacional del Cáncer. Trasplantes de células madre en el tratamiento del cáncer. 2015.

Durante la última década, la movilización de células progenitoras de sangre periférica (PBSC) con el G-CSF se utilizó con mayor frecuencia como fuente de células madre hematopoyéticas para este tipo de trasplantes, en comparación con las células madre derivadas de la médula ósea. El trasplante de células madre de sangre periférica ofrece la ventaja de un tiempo más corto para el injerto de neutrófilos y plaquetas y una recuperación hematopoyética más rápida después del trasplante, además de facilitar la recolección de donantes voluntarios para evitar la exposición del donante a la anestesia general y el riesgo de lesión musculoesquelética post-cosecha(14,15). Por lo tanto, debido a una rápida reconstitución hematopoyética e inmunológica en comparación con las células madre obtenidas de médula ósea, las células madre de sangre periférica (PBSC) se usan preferentemente como fuente de células madre hematopoyéticas en pacientes adultos(7,16).

La recolección y el trasplante de CTH obtenidas de cordón umbilical no se examinará en esta revisión.

#### 5.4.2 Incompatibilidad ABO en Allo-HSCT

La incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO donante-receptor (ABOi) no es una contraindicación para realizar alloHSCT, observándose ABOi en 30 a 40% (desde 20 a 50 %) de los trasplantes HLA idénticos, ya que la herencia genética del grupo ABO es independiente de la de los haplotipos HLA(17). Los antígenos de leucocitos humanos (HLA) y los antígenos del grupo sanguíneo ABO están codificados por los genes en los cromosomas 6 y 9, respectivamente. Como resultado, se observa una falta de coincidencia ABO entre el receptor y el donante en el 30-40% de los Allo-HSCT con HLA de compatibilidad completa(18).

Existen tres tipos de incompatibilidad ABO (ABOi) que se pueden dar en un trasplante alogénico(18):



- **ABOi Mayor:** Se produce por acción de las isohemaglutininas (anticuerpos naturales isotipo IgM del sistema ABO) del plasma del receptor en contra de los eritrocitos del donante, por ejemplo, cuando un receptor de grupo O recibe un trasplante de un donante de grupo A. Esta reacción hemolítica es abrupta y potencialmente mortal, es más frecuente en trasplantes donde el injerto deriva de médula ósea debido a que posee un mayor contenido de eritrocitos, en cambio no se ha reportado reacciones hemolíticas inmediatas en trasplantes cuyo injerto deriva de sangre periférica o de cordón umbilical debido a que poseen escasa cantidad de eritrocitos y, en el caso de injerto de cordón umbilical, los eritrocitos restantes se lisan en la criopreservación.
- **ABOi Menor:** También denominado “Síndrome del Linfocito Pasajero” (SLP), consiste en una reacción hemolítica aloinmune por isohemaglutininas en el plasma del donante en contra de los eritrocitos del receptor, por ejemplo, cuando un receptor de grupo A recibe un trasplante de un donante de grupo O, y ocurre luego de 7 a 14 días post-trasplante. También podría ocurrir una hemólisis abrupta tan grave como en ABOi Mayor inmediatamente después del trasplante, pero esta podría evitarse retirando el plasma del injerto. Los pacientes desarrollan un TAD positivo días antes o durante la hemólisis y dicha hemólisis disminuye en 5 a 10 días. Pasados los 7-14 días ocurre una segunda reacción hemolítica por lo que se denomina “período de retraso”, este se debe al tiempo que se requiere para la inmunización de los linfocitos del donante contra los eritrocitos del receptor, después del período de inmunización estos linfocitos B del donante llamados “linfocitos pasajeros (PLs)” producen isohemaglutininas que causan una hemólisis retardada de los eritrocitos del receptor. Este síndrome se desarrolla debido al uso de injertos derivados de sangre periférica debido a su alto contenido de linfocitos.
- **ABOi Bidireccional:** Ocurre cuando en ambos plasmas, tanto del donante como del receptor, hay isohemaglutininas dirigidas en contra de los eritrocitos del otro, por ejemplo, en trasplantes donde el donante y el receptor son grupo A y B o viceversa.

Dado que los injertos obtenidos de médula ósea contienen una gran cantidad de eritrocitos, el HSCT con incompatibilidad ABO mayor puede ser más complicado en comparación con el trasplante de sangre periférica(18).

### 5.4.3 Complicaciones relacionadas al Allo-HSCT con ABOi

Dentro de la literatura existen diversos estudios en los cuales se muestra evidencia que entre los distintos autores resulta ser contradictoria respecto al rol que juega la compatibilidad ABO como un factor predictivo en los resultados luego de un Allo-HSCT. Algunos estudios han demostrado que la incompatibilidad ABO puede jugar un papel desfavorable en distintos parámetros tales como el rechazo del injerto, el desarrollo de GvHD, las tasas de recaída y la supervivencia del paciente, mientras hay otros que no lo han hecho. Estas contradicciones o discrepancias que se dan entre los diversos estudios se deben a que estudian pacientes con distintas características, entre ellas, la relación donante-receptor, es decir, donante singénico, alogénico familiar o no emparentado, el régimen de acondicionamiento recibido, la fuente de los progenitores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical) y profilaxis para GvHD. Algunas de las complicaciones que se pueden derivar de una ABOi son GvHD, injerto tardío, aplasia pura de glóbulos rojos o hemólisis crónica y estas en consecuencia derivan a la dependencia de transfusión(19).

#### 1) Enfermedad Injerto versus Huésped (GvHD)

La “Enfermedad Injerto versus Huésped” (*Graft vs Host Disease, GvHD*) es una complicación mediada por las células T del donante presentes en el injerto contra el tejido normal del receptor. Es una causa importante de morbilidad y mortalidad posterior a un Allo-HSCT afectando desde un 20 a un 70 % de los pacientes, a pesar de que se ha reducido en la última década debido a la profilaxis dirigida a la GvHD. Esta condición puede ser tanto aguda como crónica(5,20):

- **GvHD aguda (aGvHD):** Se manifiesta por un fuerte componente inflamatorio que resulta de la activación y expansión de las células T del donante, esto debido a que previo al trasplante los regímenes de acondicionamiento (quimioterapia y/o radioterapia) causan daño en los tejidos epiteliales del receptor (huésped) liberando mediadores de la inflamación como citoquinas y quimioquinas (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-23) la cual luego se amplifica en una respuesta inmune innata activada que

involucra células presentadoras de antígenos (APC), células Natural Killer (NK), neutrófilos y macrófagos, lo que en conjunto con el reconocimiento de células T CD4 y CD8 del donante culmina con la infiltración de estos en los tejidos del huésped y su posterior destrucción, afectando así a la piel, tracto gastrointestinal, hígado y pulmones(5,21).

- **GvHD crónica (cGvHD):** Es ampliamente sistémica pudiendo afectar cualquiera de los sistemas de órganos principales. Se debe al daño en el timo del huésped causado por el régimen de acondicionamiento, lo que conlleva a una selección aberrante y liberación de células T que son alorreactivas y también autorreactivas, se da principalmente en pacientes de edad avanzada que reciben RIC reduciendo su función tímica. Dichas células T inducen la producción de citoquinas y activación de macrófagos y fibroblastos. Las células T del donante que son estimuladas crónicamente interacciones con las células B producidas en la médula ósea para formar anticuerpos lo que conduce a una respuesta inmune adaptativa lo cual termina por causar daño a nivel de órganos(5,22).

## 2) Aplasia Pura de Glóbulos Rojos

La Aplasia Pura de Glóbulos Rojos (*Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) es un síndrome caracterizado por anemia, reticulocitopenia y ausencia de eritroblastos de la médula ósea que de otra manera sería normal. Las causas y los cursos de este síndrome son muy variables, y el tratamiento de esta anemia depende de los mecanismos y enfermedades subyacentes(23).

La PRCA se define cuando la biopsia de médula ósea en el día 30 posterior al trasplante demuestra poblaciones mieloides, linfoides y de megacariocitos adecuadas, en el contexto de precursores de eritroides ausentes o casi ausentes con ausencia de glóbulos rojos del donante en la tipificación de glóbulos rojos del receptor, así el receptor queda siendo dependiente de la transfusión de glóbulos rojos(24).

Si bien la incompatibilidad de los antígenos sanguíneos ABO no se considera una barrera para el Allo-HSCT, la recuperación tardía de la eritropoyesis es una de las principales complicaciones en los casos de incompatibilidad ABO mayor. Las hemaglutininas incompatibles en los receptores se atribuyen a la recuperación tardía de los recuentos de reticulocitos y la hipoplasia de los eritroblastos en la médula ósea. Existen estudios que han demostrado varios factores de riesgo para el desarrollo de PRCA después de un Allo-HSCT con incompatibilidad ABO mayor, algunos de estos son la presencia de hemaglutinina anti-A incompatible en los receptores, el uso de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), el uso de ciclosporina, el uso de donantes hermanos o la ausencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped (GvHD)(23).

Además, la PRCA en los Allo-HSCT con incompatibilidad ABO mayor se asocia también a pancitopenia severa, la cual se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a  $1500/\mu\text{l}$ , plaquetas menor a  $50,000/\mu\text{l}$  y PRCA dependiente de transfusión de glóbulos rojos a los 90 días después del trasplante(25).

### 3) Retraso en el injerto

Los pacientes sometidos a un Allo-HSCT siguen dependiendo de transfusiones de glóbulos rojos (RBC) y transfusiones de plaquetas hasta que se produce el injerto de estas líneas celulares. La línea de plaquetas se considera injertada cuando el recuento de un paciente es de al menos  $20,000/\mu\text{L}$  después de 3 días consecutivos sin transfusión de plaquetas. El injerto de glóbulos rojos es más difícil de evaluar y puede definirse por la aparición de reticulocitos al 1% en la sangre periférica en el día de la última transfusión de glóbulos rojos, sin transfusión a los 30 días siguientes. Y por lo general, el injerto de neutrófilos se define como un recuento absoluto de neutrófilos de más de  $500/\mu\text{L}$  en 3 días consecutivos. Cuando esto no ocurre en los plazos establecidos se habla de un retraso en el injerto de estas líneas celulares. El injerto está influenciado por muchos factores, incluida la relación del donante con el paciente, la fuente de células madre y la dosis de células CD34 + en el trasplante(26).

#### 5.4.4 Regímenes de acondicionamiento

El régimen de acondicionamiento se refiere a la preparación con quimioterapia sola o quimioterapia combinada con radioterapia que se realiza a los pacientes que se someten a un Allo-HSCT. Esta preparación tiene dos objetivos, primero, reducir la carga tumoral en el caso de que una enfermedad neoplásica y, segundo, suprimir el sistema inmunitario del receptor para permitir el injerto de células madre. Existen tres tipos de regímenes de acondicionamiento(27):

- **Acondicionamiento mieloablativo (MA):** Se refiere a la administración de radiación corporal total (TBI) y/o agentes alquilantes a dosis que no permitirán la recuperación hematológica autóloga. Los agentes utilizados para la preparación a un Allo-HSCT son Irradiación corporal total (TBI), Ciclofosfamida (CY) y Busulfán (BU). Se considera acondicionamiento mieloablativo a las combinaciones de CY-BU y CY-TBI. Además, se han introducido otros agentes a combinar con CY y TBI a dosis altas con el objetivo de intensificar el tratamiento: Melfalán (MEL), Tiotepa (THIO), Etopósido (VP16) y Dimetilbusulfán. Los regímenes mieloablativos generalmente producen un rápido injerto de las células del donante que, en algunos casos, puede ser seguido por la enfermedad injerto versus huésped (GvHD). Además, este tratamiento se relaciona con mortalidad y toxicidad lo que conlleva a mortalidad relacionada al trasplante (TRM) dependiendo de algunas variables como a edad del donante y el receptor, fase de la enfermedad en que se encuentre el receptor, compatibilidad HLA, entre otros. Es mayormente utilizado en pacientes jóvenes.
- **Acondicionamiento no mieloablativo (NMA):** Es un régimen que generalmente causa una citopenia mínima y poca toxicidad temprana, pero de igual forma es un tratamiento inmunosupresor en la medida en que, cuando es seguido por un trasplante de células madre, da como resultado el injerto completo de células madre linfohematopoyéticas del donante. Los agentes utilizados son Fludarabina y Ciclofosfamida (FLU-CY), TBI en dosis bajas de radiación de 1 o 2 Gray, radiación linfóide total (TLI) y globulina antitimocítica (ATG). Los NMA son regímenes inmunoablativos (destruyen el sistema inmune del paciente) y es por eso que las

células del donante se injertan, sin embargo, el NMA también requiere un gran número de linfocitos T y células CD34+ del donante, para facilitar el injerto. A estos trasplantes les sigue una baja toxicidad temprana, a pesar de ser utilizada en pacientes de edad avanzada y en un mayor número de pacientes con comorbilidad.

- **Acondicionamiento de Intensidad Reducida (RIC):** Son una categoría intermedia de regímenes de acondicionamiento que no se ajustan a la definición de MA o NMA. Difieren de los regímenes NMA en que sí causan pancitopenia la cual puede ser prolongada y sí requieren un HSCT, pero también es posible que se produzca una recuperación autóloga aunque la pancitopenia que producen es de una duración tal que causan morbilidad y mortalidad significativas. Por otra parte, difieren de los regímenes MA en que la dosis de agentes alquilantes o TBI se reduce en al menos un 30%. En la mayoría de los casos, estos regímenes combinan Fludarabina (FLU) con un agente alquilante como Melfalán, Busulfán o Tiotepa en dosis reducidas o FLU con dosis reducidas TBI. Los regímenes RIC han utilizado una amplia selección de agentes, administrados en una amplia gama de dosis. Se han probado regímenes RIC en pacientes con leucemia aguda y crónica, linfoma, mieloma y pacientes con síndromes mielodisplásicos.

Por lo tanto, el acondicionamiento MA se caracteriza por un alto riesgo de toxicidad y mortalidad, especialmente entre pacientes con condiciones comórbidas y edad avanzada. Esto llevó a la exploración de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y regímenes no mieloablativo (NMA)(28). De esta manera, actualmente los regímenes de acondicionamiento se dividen en estas tres categorías según su intensidad: (a) acondicionamiento mieloablativo (MA), los cuales causan citopenia irreversible y el soporte de células madre es obligatorio, (b) acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), los cuales no se ajustan a los criterios para los regímenes MA o NMA ya que causan citopenia de duración variable y se deben administrar con soporte de células madre y (c) acondicionamiento no mieloablativo (NMA), los cuales causan una citopenia mínima y también pueden administrarse sin soporte de células madre(29).

En la Tabla 3 se muestra un resumen de los regímenes de acondicionamiento.

**Tabla N° 3: REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO.**

Acondicionamiento Mieloablato (MA)	Es una combinación de agentes que se espera produzcan pancitopenia profunda y mieloablación en 1 a 3 semanas desde la administración. La pancitopenia es de larga duración, generalmente irreversible y, en la mayoría de los casos, fatal, a menos que la hematopoyesis se restaure mediante infusión de células madre hemopoyéticas.
Acondicionamiento No Mieloablato (NMA)	Es un régimen que causa una citopenia mínima y no requiere soporte de células madre. Es un tratamiento inmunoablato de baja toxicidad.
Acondicionamiento de Intensidad Reducida (RIC)	Es un régimen que no puede ser clasificado como NMA o MA.

#### 5.4.5 Allo-HSCT y terapia transfusional

Debido a que los genes HLA están ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, los genes ABO están ubicados en el brazo largo del cromosoma 9 y los genes Rh están ubicados en el brazo corto del cromosoma 1, incluso los hermanos con sistema HLA idéntico a menudo son incompatibles para el sistema ABO. Para encontrar un donante y un receptor que posean los sistemas HLA, ABO y Rh idénticos, estos deben ser gemelos singénicos. Igualmente, en los Allo-HSCT los donantes que posean igual sistema ABO con el receptor se prefieren por sobre un donante con incompatibilidad ABO (ABOi)(30).

Al ser la compatibilidad HLA la principal preocupación en un Allo-HSCT, la ABOi en estos trasplantes es común. Sin embargo, la ABOi en las transfusiones sanguíneas son los peligros más graves que se presentan en estas y se deben hacer todos los esfuerzos posibles

para que esto no suceda. El éxito de un Allo-HSCT en pacientes que los reciben con ABOi también depende de tomar las decisiones correctas con respecto al grupo sanguíneo de los hemocomponentes que se utilizan para transfusión sanguínea(31).

En conjunto con las células madre y las células inmunocompetentes, también se traspasan al receptor del Allo-HSCT los glóbulos rojos con ABOi y el plasma. Dependiendo del peso corporal del paciente el volumen de trasplante de médula ósea puede ser de aproximadamente 1 a 2 litros, por lo que el contenido de glóbulos rojos correspondería aproximadamente a 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos. Esto podría causar una hemólisis significativa a menos que el injerto sea manipulado para reducir su cantidad de GR y es gracias a esto que la supervivencia de los pacientes ha aumentado en este tipo de trasplantes. Por esta razón la ABOi menor y la ABOi menor son factores de riesgo, influyendo en ciertos parámetros como aumento de la mortalidad sin recaída y disminución en la supervivencia general(31).

#### 5.4.5.1 Impacto de la terapia transfusional en un Allo-HSCT

El aumento en el uso del trasplante de células madre hematopoyéticas tiene implicaciones y consecuencias para los servicios de transfusión, no solo en los hospitales donde se realizan trasplantes, sino también en los hospitales comunitarios para el manejo de pacientes antes o después del trasplante y, en consecuencia, para el apoyo de transfusión(32).

Los pacientes con patologías hematológicas se encuentran entre los mayores consumidores de productos sanguíneos alogénicos, de hecho, los pacientes que se someten a quimioterapia intensiva o trasplante de células madre hematopoyéticas a menudo presentan anemia profunda y trombocitopenia, que generalmente se tratan con glóbulos rojos alogénicos (RBC) y transfusiones de plaquetas (PLT), aunque las prácticas de transfusión pueden variar mucho entre los distintos centros de salud(33).



El apoyo transfusional es fundamental en el manejo de los pacientes que se someten a trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Las transfusiones de productos sanguíneos, tanto antes como después del trasplante, determinan en gran medida la hemostasia del paciente y es por esto que es de vital importancia durante las 4 a 12 semanas post trasplante, ya que es en este período en donde se presenta la pancitopenia más significativa. La importancia de la terapia transfusional en estos pacientes es que permite la administración de tratamiento mieloablatoivo, es decir, quimioterapia y radioterapia, lo cual permite eliminar componentes celulares defectuosos en los trastornos hemáticos, todo esto como opción adicional a los tratamientos convencionales respectivos de cada tratamiento. El apoyo transfusional ha logrado avanzar en conjunto con los Allo-HSCT con el fin de servir en la resolución de distintas dificultades clínicas que acarrea este tipo de trasplante tal como lo es la ABOi en el trasplante alogénico, además de la aloinmunización, la enfermedad injerto versus huésped y citopenias de origen inmunitario. Así es como dichas transfusiones proveen eritrocitos, plaquetas y componentes sanguíneos en forma adecuada antes y después del trasplante. Ahora bien, los criterios utilizados para la terapia transfusional en este tipo de pacientes son similares a los utilizados en otros contextos clínicos, pero su apoyo es aún mayor(34).

Los pacientes necesitan recibir transfusiones sanguíneas no solo en la fase de aplasia posterior al trasplante sino también previo o durante el trasplante. Principalmente se requiere unidades de GR para mejorar la oxigenación y unidades de plaquetas para prevenir el sangrado o bien detenerlo. Algunos pacientes necesitan solo algunas transfusiones mientras que otros se hacen dependientes a ellas, si el paciente ya era dependiente previo al trasplante se considera como un factor de riesgo y pronóstico desfavorable. La mayor cantidad de transfusiones sanguíneas conducen a una sobrecarga de hierro (hemocromatosis secundaria a transfusión) lo que aumenta la toxicidad en los distintos órganos(31).

Varios estudios han hecho una crónica de la estrategia de transfusión, la incidencia de nuevos anticuerpos contra glóbulos rojos y la morbilidad por aloinmunización durante el trasplante de células madre. Estos informes han documentado desafíos como la obtención de sangre que es negativa para los antígenos de glóbulos rojos de alta prevalencia y

complicaciones como la incompatibilidad entre donante y receptor que conduce a reticulocitopenia prolongada y dependencia a la transfusión(35).

#### 5.4.5.2 Estudios inmunohematológicos

Los requerimientos básicos de una transfusión sanguínea en un Allo-HSCT son(36):

- Unidades de glóbulos rojos y plaquetas leucorreducidas, esto generalmente se usa para disminuir la aparición de reacciones adversas tales como una reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH), la incidencia de aloinmunización contra antígenos HLA del donante, riesgo de infección por Citomegalovirus (CMV) en pacientes seronegativos para CMV.
- Productos sanguíneos seronegativos para CMV para los receptores seronegativos que han recibido un injerto de células madre hematopoyéticas seronegativas para CMV.
- Irradiación gamma de todos los componentes de eritrocitos y plaquetas transfundidos para prevenir la enfermedad injerto versus huésped asociada a transfusión (TA-GvHD).

Las pruebas inmunohematológicas que deben realizarse son(31):

- Antes de un trasplante, los servicios de sangre deberían recibir muestras para determinar el grupo sanguíneo ABO/Rh del donante y del receptor y los títulos de anticuerpos ABO cuando esté presente una ABOi. Si no hay ABOi deben hacerse pruebas cruzadas, esto es, GR paciente cruzado con plasma donante, o, GR donante cruzado con plasma paciente, y screening de anticuerpos y su identificación.
- Retirar GR del injerto con ABOi mayor y el plasma con ABOi menor para reducir el riesgo de hemólisis aguda.

Algunos de los fenómenos que se producen posterior a un Allo-HSCT son(31):

- Los antígenos ABO de las células madre y las células sanguíneas circulantes se modifican después de un Allo-HSCT, por lo que el tejido sigue siendo del tipo ABO original del paciente.
- En ABOi menor se desarrollará tolerancia para los antígenos ABO originales del paciente en la fase posterior al trasplante. Las células plasmáticas del trasplante no producirán anticuerpos ABO contra los antígenos ABO originales del paciente.
- En algunos casos, el injerto de grupo O absorbe antígenos A solubles del receptor y pueden tipificarse como A.
- Las reacciones de la tipificación ABO directa e inversa pueden ser parciales, esto es muy común después del trasplante y pueden confundir la determinación del grupo sanguíneo.

#### 5.4.5.3 Selección del hemocomponente

La transfusión durante un Allo-HSCT se puede separar en tres fases: la fase I ocurre durante el régimen preparativo, la fase II durante el injerto y la fase III posterior al injerto. Es importante tener en cuenta cómo se transfunden estos pacientes por procesos seguros(30).

El centro de trasplante debe informar a los servicios de transfusión sobre: el trasplante, fuente de células madre, grupos ABO de donante y receptor, anticuerpos anti-HLA y si el paciente tiene un grupo sanguíneo clínicamente significativo. Los hemocomponentes deben ser ABO compatibles con el donante y el grupo original del receptor y esto debe continuarse al menos hasta que se detecte un cambio completo en el grupo sanguíneo y no se detecten recaídas. Además, las guías británicas recomiendan que la prueba de antiglobulina directa también sea negativa antes de poder seleccionar hemocomponentes del grupo del donante. Cuando el paciente o el donante son Rh(D) negativo se deben elegir hemocomponentes Rh(D) negativo(31).

La transfusión sanguínea durante el trasplante de células madre se puede separar en tres fases: la fase I ocurre durante el régimen preparativo, es decir, anterior al trasplante, la fase II ocurre durante el injerto y la fase III ocurre posterior al injerto o trasplante. Es importante tener en cuenta cómo se transfunden los pacientes que reciben Allo-HSCT con ABOi por procesos seguros(30). Las decisiones por tomar frente a la elección del hemocomponente dependerán de la ABOi que se tenga, si es mayor, menor o bidireccional.

#### 1) ABOi Mayor:

La preocupación por la transfusión en trasplantes con ABOi mayor es la compatibilidad de los glóbulos rojos transfundidos y la restricción de la transfusión de isohemaglutininas adicionales incompatibles con el donante. Entonces, para reducir la transfusión adicional de isoaglutininas en contra de los glóbulos rojos injertados las plaquetas y el plasma se transfunden isogrupo con el donante (esto en fase II) y los glóbulos rojos se transfunden isogrupo con el receptor (en fase I y II). Por ejemplo, si el receptor es grupo O y el donante es grupo A, la transfusión se haría con glóbulos rojos O y con plaquetas y plasma de grupo A. Durante la fase III del trasplante los glóbulos rojos del donante se injertarán y las isoaglutininas del receptor ya no estarán presentes, es por esto que el paciente podrá recibir transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas y plasma de tipo del donante(30).

#### 2) ABOi Menor:

Las necesidades de transfusión en trasplantes con ABOi menor deben centrarse en la transfusión de glóbulos rojos que deben ser compatibles tanto con el donante como con el receptor, mientras se evita el ingreso de isoaglutininas en contra de los glóbulos rojos residuales de origen del receptor. En este sentido parecería lógico que reducir la cantidad de glóbulos rojos del receptor antes del trasplante reduzca el riesgo de Síndrome del Linfocito Pasajero (SLP), sin embargo se ha demostrado que este intercambio profiláctico de glóbulos rojos previo al trasplante no disminuye la hemólisis grave, la supervivencia a un año, el

número de transfusiones o la duración de la hospitalización(37). En la fase I del proceso de trasplante todos los componentes sanguíneos recibidos por el receptor pueden ser de tipo del mismo receptor, sin embargo en algunos centros realizan transfusiones de tipo del donante al saber que el paciente recibirá un Allo-HSCT con ABOi menor con el fin de reducir la cantidad de glóbulos rojos de tipo del receptor que se puedan hemolizar si se desarrolla SLP, aunque no hay ensayos clínicos que respalden esta práctica, además el volumen de hemólisis presentado puede ser incluso mayor (para esto existe una hipótesis que dice que los antígenos ABO de los glóbulos rojos hemolizados se adhieren a los glóbulos rojos transfundidos causando la hemólisis de ambos tipos de glóbulos rojos). En la fase II el paciente debe recibir GR de tipo del donante, pero las plaquetas y el plasma no deberían contener isoaglutinina en contra de los GR del receptor por lo que estas deben ser de tipo del receptor. En la fase III todos los hemocomponentes deben ser de tipo del donante, aunque algunos centros prefieren la transfusión de plaquetas y plasma que considere la compatibilidad de isoaglutininas tanto del donante como del receptor. Ya que los antígenos ABO se expresan en muchas otras células del organismo, incluidas las células endoteliales, las células distintas a los GR continuarán expresando los antígenos ABO de tipo del receptor después del trasplante, por lo que algunos centros transfunden GR de tipo del donante y plaquetas y plasma de tipo del receptor en fase III, ya que las isoaglutininas de tipo del donante serían incompatibles con los antígenos ABO expresados en las células endoteliales(30).

### 3) ABOi Bidireccional

Todas las complicaciones asociadas con ABOi mayor y menor están asociadas a este tipo de incompatibilidad incluyendo la hemólisis de las células del donante al momento de la infusión, la hemólisis de las células del receptor al momento de la infusión, injerto tardío, PRCA y SLP, es por ello que el injerto se debe manipular para extraerle los GR y el plasma sobre todo si este proviene de médula ósea. En la fase I todos los hemocomponentes se transfunden de tipo del receptor. En la fase II solo se deben transfundir GR O, ya que todos los otros tipos serán incompatibles con el donante, el receptor o ambos, y las plaquetas y el plasma deben ser AB, ya que todos los demás tipos tendrán isoaglutininas incompatibles. En la fase III todos los hemocomponentes se transfunden de tipo del donante, aunque si se

prefiere la compatibilidad de las isoaglutininas los GR deben ser de tipo del donante pero el plasma y las plaquetas serán AB(30).

También se puede realizar un segundo Allo-HSCT por dos razones: primero, por fracaso del primer injerto y segundo, después de la recurrencia de la enfermedad. En el caso de fracaso del primer injerto a menudo no hay evidencia del primer injerto y solo deben considerarse dos tipos de sangre, el tipo del receptor y el tipo del segundo donante. En los casos de recurrencia de la enfermedad puede haber tres tipos de sangre, el tipo del receptor, el tipo del primer donante y el tipo del segundo donante. La forma más sencilla de transfundir después del segundo injerto es proporcionar GR O y plaquetas y plasma AB hasta que se establezca el segundo injerto. Si las plaquetas AB no estuvieran disponibles se prefiere una transfusión que proteja el injerto del segundo donante(30).

Las preferencias de transfusión se determinan en función de minimizar el ingreso de isoaglutininas incompatibles para proteger el injerto. Si se transfunden plaquetas incompatibles es preferible que contengan isoaglutininas en contra de los GR del receptor(30).

Los tipos ABO utilizados para transfusión según incompatibilidad ABO se muestran en la Tabla 4.

**Tabla N° 4:** PREFERENCIAS DE TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES SEGÚN COMPATIBILIDAD E INCOMPATIBILIDAD ABO. Modificado de: Di Pascuale S, Borbolla Escoboza J. Aspectos transfusionales del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Manual de Medicina Transfusional. 2005.

Incompatibilidad ABO	Grupo ABO		Transfusión	
	Receptor	Donante	Eritrocitos	Plaquetas y Plasma
Mayor	A	AB	A, O	AB
	B	AB	B, O	AB
	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B, AB
	O	AB	O	AB
Menor	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	A	A, O	AB
	AB	B	B, O	AB
	AB	O	O	AB
Bidireccional	A	B	O	AB
	B	A	O	AB
Ninguna	A	A	A, O	A, AB
	B	B	B, O	B, AB
	AB	AB	A, B, AB, O	AB
	O	O	O	A, B, AB, O

#### 5.4.5.4 Irradiación de los hemocomponentes

La irradiación gamma evita que las células se injerten e inicien una respuesta inmune contra el huésped, ya que inhibe la proliferación de linfocitos T al dañarse el ADN de estos linfocitos. La irradiación afecta principalmente a los componentes de los glóbulos rojos y no a los granulocitos ni a las plaquetas. La irradiación de los componentes sanguíneos celulares es eficaz para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión (TA-GVHD), ya que los rayos gamma poseen la capacidad de inactivar linfocitos T residuales cuando son usados en una dosis determinada(38). Como la irradiación es el método de elección para prevenir la enfermedad injerto versus huésped asociada con la transfusión (TA-GvHD), la mayoría de los establecimientos de transfusión de sangre utilizan el irradiador  $^{137}\text{C}$ , donde los componentes celulares están expuestos a dosis de irradiación entre 25 Gy y 50 Gy. Las indicaciones clínicas incluyen a los receptores alogénicos de trasplante de médula ósea, pero también donaciones celulares de parientes de sangre, donantes homocigotos para los haplotipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) compartidos y transfusiones neonatales intrauterinas o de intercambio(39). A pesar de la importancia clínica de este tipo de modificación del producto, la radiación gamma se asocia con efectos adversos negativos, como el daño a los glóbulos rojos almacenados (RBC)(40). Las plaquetas se pueden irradiar en cualquier momento para su uso, en cambio los glóbulos rojos deben irradiarse en máximo dos semanas desde su recolección y usarse dentro de 28 días debido al aumento de la fuga de potasio desde los glóbulos rojos(31). Además de la fuga de potasio, el deterioro en la membrana de los GR también contribuye al aumento de hemoglobina plasmática y de LDH(39). Algunas recomendaciones para la irradiación de los hemocomponentes son(38):

- Para los pacientes en riesgo, todos los hemocomponentes (glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos) deben irradiarse, excepto los glóbulos rojos crioconservados después de la deglicerolización (descongelación y lavado para eliminar el glicerol). No es necesario irradiar plasma fresco congelado, crioprecipitado o plasma fraccionado.
- Todas las transfusiones de familiares de primer o segundo grado deben irradiarse, incluso si el paciente es inmunocompetente.



- Todas las plaquetas seleccionadas para HLA deben irradiarse, incluso si el paciente es inmunocompetente.

#### 5.4.5.5 Aloinmunización en terapia transfusional

##### 1) ABO

La exposición a antígenos extraños de glóbulos rojos puede inducir la aloinmunización, es decir, formación de anticuerpos contra antígenos de GR no propios. A pesar de las políticas ABO y RhD actuales y las estrictas políticas de detección de anticuerpos, las reacciones hemolíticas que ponen en peligro la vida del paciente como resultado de la estimulación de aloanticuerpos inducidos previamente todavía complican las transfusiones de glóbulos rojos. Además, las aloinmunizaciones previas (screening de anticuerpos positivo) exigen grandes esfuerzos de laboratorio y pueden dar lugar a retrasos en encontrar sangre compatible. Para evitar la aloinmunización la mejor alternativa es seleccionar unidades de donantes que coincidan al menos con los antígenos más inmunogénicos para pacientes de alto riesgo(41). En el caso de los pacientes que ya se encuentran aloinmunizados las unidades que no contienen el antígeno son necesarias para los anticuerpos existentes en el paciente, lo que minimiza las futuras reacciones de aloinmunización y transfusión hemolítica(35).

Al ser los pacientes sometidos a transfusión por largo tiempo, se recomienda que el concentrado de GR sea del mismo fenotipo con el paciente si este posee antígenos de grupos sanguíneos clínicamente significativos para no provocar aloinmunización, sin embargo, debido al tratamiento inmunosupresor (régimenes de acondicionamiento) los riesgos de aloinmunización disminuyen en comparación a otras enfermedades hematológicas(42). Los pacientes ya aloinmunizados, es decir, aquellos con un screening de anticuerpos irregulares positivo, deben ser transfundidos con unidades que no posean el antígeno para los anticuerpos que tiene el paciente y además con el mismo fenotipo Rh, es decir, para los antígenos C, c, E, e y además K para evitar mayor aloinmunización, para lo cual se requieren donantes

fenotipados y genotipados que tengan frecuencias de antígenos muy similares a los del paciente(31,43). Con el fin de evitar la aloinmunización y más aún las reacciones hemolíticas en los casos de Allo-HSCT, se utiliza plasma del grupo AB como el donante universal de plasma, sin embargo, el suministro de plasma AB es limitado debido a la baja prevalencia de sangre del grupo AB en la población(30,44).

## 2) HLA

La aloinmunización para el sistema HLA se da por transfusiones con hemocomponentes no leucorreducidos. La leucorreducción de la sangre total reduce la contaminación por leucocitos y plaquetas y disminuye las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, la aloinmunización y la acumulación de modificadores de la respuesta biológica (citoquinas derivadas de los leucocitos durante el almacenamiento)(45,46). Se utilizan tres métodos principales de leucorreducción en todo el mundo: eliminación de la capa leucocitaria (*Buffy Coat Removal, BCR*), filtración en línea y el enfoque de combinación que utiliza los dos métodos anteriores en secuencia. La eliminación de la capa leucocitaria o BCR separa las células en función de sus diferencias en la gravedad específica y es el método predominante de leucorreducción utilizado en los países en desarrollo debido al menor costo. La filtración en línea utiliza la adhesión basada en la carga de los glóbulos blancos, cargados negativamente, para eliminar los glóbulos blancos de los productos sanguíneos y se utiliza principalmente en los Estados Unidos(47).

En la mayoría de los casos, el incremento deficiente de plaquetas no es un fenómeno mediado por el sistema inmunitario, pero para aproximadamente el 20% de estos pacientes el incremento deficiente se encuentra inmunomediado, siendo causado por la aloinmunización contra el antígeno leucocitario humano (HLA) y resulta de la exposición a los leucocitos contaminantes en los productos plaquetarios. La leucorreducción conduce a una disminución significativa de las tasas de aloinmunización y por ende de refractariedad(48). Para estos pacientes la disponibilidad de plaquetas seleccionadas para el sistema HLA puede ser crucial(49).

Para seleccionar productos plaquetarios se utiliza el método de predicción de especificidad de anticuerpos, el cual se basa en la selección de plaquetas de acuerdo con el perfil de especificidad del anticuerpo HLA del paciente, y solo se aceptan los antígenos contra los cuales el paciente no ha formado anticuerpos HLA(49). En el caso de los pacientes con aloinmunización para el sistema HLA que requieren transfusiones frecuentes de plaquetas se necesita una gran cantidad de donantes de plaquetas compatibles. Para guiar la selección de donantes además se debe dar importancia al seguimiento de la respuesta a transfusión de plaquetas mediante el recuento de estas(31).

#### 5.4.6 Disminución de terapia transfusional en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ABO compatible

La terapia transfusional es un pilar fundamental en el tratamiento pre y post trasplante de progenitores hematopoyéticos. El apoyo transfusional que reciben estos pacientes depende de algunos factores que es necesario considerar, tales como la fuente del trasplante (si se obtuvo de médula ósea o sangre periférica), el régimen de acondicionamiento y el estado clínico del paciente, es decir su patología de base, por lo que todos estos factores deben participar en el proceso de toma de decisiones con el fin de administrar el hemocomponente deficitario en cantidades adecuadas y del tipo más adecuado. A pesar de los avances en esta materia las complicaciones asociadas a transfusión aún pueden ocurrir y pueden llevar a situaciones de emergencia o a una dependencia prolongada de la transfusión, es por ello que el conocimiento de estas complicaciones puede ayudar con su detección temprana y el tratamiento correspondiente, reduciendo así el número de transfusiones necesarias en los pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos(26).

Existen dos razones principales por las cuales los pacientes con enfermedades hematológicas necesitan de apoyo transfusional: primero, en el caso de neoplasias malignas hematológicas es común que se desarrolle anemia severa o trombocitopenia por la misma enfermedad en sí, y segundo, la terapia juega un papel importante como es el caso de

quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad o el régimen de acondicionamiento que se da previo a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos, los cuales conducen a una insuficiencia medular(50).

La incompatibilidad ABO en el trasplante conduce principalmente a la recuperación tardía de GR después del BMT, y en menor cantidad (o casi nula) después de PBSCT, esto según los estudios realizados por Ozkurt(51) en 2009, Blin(52) en 2010 y Atilla(53) en 2019, sin embargo en los estudios de Ozkurt y Atilla se menciona que la recuperación de plaquetas y neutrófilos no se ve afectada en pacientes con ABOi en comparación con pacientes ABO compatibles, por lo que la transfusión de glóbulos rojos tomaría especial importancia.

Actualmente, los profesionales de la salud deben hacer esfuerzos para asegurar no solo la compatibilidad ABO donante/receptor, sino también proporcionar el mejor soporte transfusional y con ello minimizar el riesgo de complicaciones durante el trasplante de progenitores hematopoyéticos(35). El manejo de la sangre del paciente se aplica al evitar las transfusiones innecesarias y el riesgo de una transfusión insuficiente sin poner en peligro la seguridad del paciente. Siempre debe haber una indicación bien fundada para cada transfusión, ya que esta puede llegar a ser grave por la complicada forma en que se aborda en los pacientes que reciben un Allo-HSCT(31).

## 6. CONCLUSIONES

La Unidad de Medicina Transfusional es importante para fines de planificación y seguridad del paciente, antes del trasplante tiene el potencial de prevenir la morbilidad al garantizar que el banco de sangre esté preparado para proporcionar hemocomponentes suficientes y que además sean personalizados en cuanto a grupo sanguíneo, fenotipo e incluso genotipo de ser posible(35).

En cuanto a enfermedades hematológicas, específicamente neoplasias mieloides o linfoides, existe gran heterogeneidad en cuanto al soporte transfusional debido a su distinto tratamiento y pronóstico según la clínica del paciente. En el caso de las leucemias agudas estas tienen una gravedad mayor y se requiere quimioterapia intensiva y HSCT por lo que el soporte transfusional toma más importancia, mientras que las leucemias crónicas tienen una evolución más leve y muchas veces no requieren quimioterapia por lo que el soporte transfusional es menor. Aún así, los pacientes que tengan el mismo diagnóstico pueden ser tratados de forma diferente y tener un pronóstico diferente entre ellos según sus condiciones biológicas, y por ende también recibirían transfusiones de hemocomponentes distintos y en cantidades distintas, es decir, en forma general existe gran variabilidad en cuanto al tratamiento mediante Allo-HSCT y al soporte transfusional pre y post trasplante(50).

Por lo tanto, una buena comunicación y cooperación entre los distintos profesionales sean clínicos, especialistas en medicina transfusional además de los servicios de transfusión de sangre, es un requisito para planificar y brindar un tratamiento individualizado correcto para cada paciente(31).

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palomo I, Pereira. J, Palma J. HEMATOLOGÍA: Fisiopatología y Diagnóstico. HEMATOLOGÍA: Fisiopatología y Diagnóstico. 2009. 310–319 p.
2. Pérez JCJ, Gómez Almaguer D. HEMATOLOGÍA: La sangre y sus enfermedades. En: INTERAMERICANA M-H, editor. 4ª ed. 2015.
3. Rodak B. Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Ed. Médica Panamericana. 2ª ed. Buenos Aires; 2004. 65,66.
4. Vásquez Rojas M, Maldonado Rojas M. Sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica. Editorial Universidad de Talca. Talca-Chile; 2013.
5. Bastian D, Wu Y, Betts BC, Yu X-Z. The IL-12 Cytokine and Receptor Family in Graft-vs.-Host Disease. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(May):1–13.
6. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(9):1167–85.
7. Kriegsmann K, Wuchter P. Mobilization and Collection of Peripheral Blood Stem Cells in Adults: Focus on Timing and Benchmarking. En: *Methods in Molecular Biology*. 2019. p. 41–58.
8. Chen SH, Wang TF, Yang KL. Hematopoietic stem cell donation. *International Journal of Hematology*. 2013;97(4):446–55.
9. Coordinación de Trasplantes del Hospital General Universitario de Alicante. DONACIÓN Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA [Internet]. 2019 [citado 3 de julio de 2019]. Disponible en: [http://donacion.organos.ua.es/submenu3/inf\\_sanitaria/medula\\_osea.asp](http://donacion.organos.ua.es/submenu3/inf_sanitaria/medula_osea.asp)
10. Pulsipher MA, Logan BR, Kiefer DM, Chitphakdithai P, Riches ML, Rizzo JD, et al. Higher Risks of Toxicity and Incomplete Recovery in 13- to 17-Year-Old Females after Marrow Donation: RDSafe Peds Results. *Biology of Blood and Marrow*

Transplantation. 2019;25(5):955–64.

11. Yoshifuji K, Toya T, Adachi H, Fujita M, Wada A, Konuma R, et al. Successful hematopoietic stem-cell mobilization with plerixafor plus granulocyte-colony stimulating factor in multiple myeloma patients treated with pomalidomide. *International Journal of Hematology*. 2019;(0123456789):11–4.
12. Instituto Nacional del Cáncer. Trasplantes de células madre en el tratamiento del cáncer [Internet]. 2015 [citado 3 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/trasplante-de-celulas-madre>
13. Fundación Internacional Josep Carreras. El trasplante de médula ósea: substituir la fábrica de la sangre. Barcelona; 2018.
14. Newell LF, SHOOP KM, KNIGHT RJ, MURRAY SN, KWOCK RP, JACOBY CE, et al. Feasibility and cost analysis of day 4 granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood progenitor cell collection from HLA-matched sibling donors. *Cytotherapy*. 2019;(April).
15. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the american society for blood and marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(9):1262–73.
16. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation*. 2016;51(6):786–92.
17. Júnior JAS, Martinho GH, Macedo AV de, Verçosa MR, Nobre V, Teixeira GM. Assessing the impact of ABO incompatibility on major allogeneic hematopoietic stem cell transplant outcomes: a prospective, single-center, cohort study. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2019;41(1):1–6.
18. Tekgündüz SA, Özbek N. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2016;54(1):24–9.
19. Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-De-León A, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez OG,

- González-Llano O, Jaime-Pérez JC, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: Are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion*. 2014;54(5):1269–77.
20. McDonald-Hyman C, Turka LA, Blazar BR. Advances and challenges in immunotherapy for solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Science translational medicine*. 2015;7(280):280rv2.
  21. Toubai T, Mathewson ND, Magenau J, Reddy P. Danger signals and graft-versus-host disease: Current understanding and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(NOV):1–15.
  22. MacDonald KPA, Betts BC, Couriel D. Emerging Therapeutics for the Control of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(1):19–26.
  23. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, Iwato K, et al. Efficacy and Long-Term Outcome of Treatment for Pure Red Cell Aplasia after Allogeneic Stem Cell Transplantation from Major ABO-Incompatible Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(7):1026–32.
  24. Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, Bashier Q, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2013;160(6):798–805.
  25. Aung FM, Lichtiger B, Rondon G, Yin CC, Alousi A, Ahmed S, et al. Pure Red Cell Aplasia in Major ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with Severe Pancytopenia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(5):961–5.
  26. Cohn CS. Transfusion Support Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Control*. 2015;22(1):52–9.
  27. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Apperley J, et al. NIH Public Access. DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;15(12):1628–33.



28. Chhabra S, Ahn KW, Hu Z, Jain S, Assal A, Cerny J, et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. 2019;2(21).
29. Jethava YS, Sica S, Savani B, Socola F, Jagasia M, Mohty M, et al. Conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplants in acute myeloid leukemia. 2017;(February):1–8.
30. Kopko PM. Transfusion Support for ABO-Incompatible Progenitor Cell Transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016;43(1):13–8.
31. Akkök ÇA, Seghatchian J. Immunohematologic issues in ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018;57(6):812–5.
32. Liu F, Li G, Mao X, Hu L. Detection of IgG anti-A/B must be essential for safe transfusion support in patients undergoing ABO incompatible allogeneic HSCT. *Transfusion and Apheresis Science*. 2011;44(2):123–7.
33. Warner MA, Jambhekar NS, Saadeh S, Jacob EK, Kreuter JD, Mundell WC, et al. Implementation of a patient blood management program in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*. 2019;1–9.
34. Di Pascuale S, Borbolla Escoboza J. Aspectos transfusionales del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En: McGraw-Hill, editor. *Manual de Medicina Transfusional*. 2005. p. 133–44.
35. Allen ES, Nelson RC, Flegel WA. How we evaluate red blood cell compatibility and transfusion support for patients with sickle cell disease undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 2018;58(11):2483–9.
36. Elemetry M, Seghatchian J, Stakiw J, Bosch M, Sabry W, Goubran H. Transfusion challenges in hematology oncology and hematopoietic stem cell transplant – Literature review and local experience. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(3):317–21.
37. Cunard R, Marquez II, Ball ED, Nelson CL, Corringham S, Clopton P, et al. Prophylactic red blood cell exchange for ABO-mismatched hematopoietic progenitor cell transplants. *Transfusion*. 2014;54(7):1857–63.

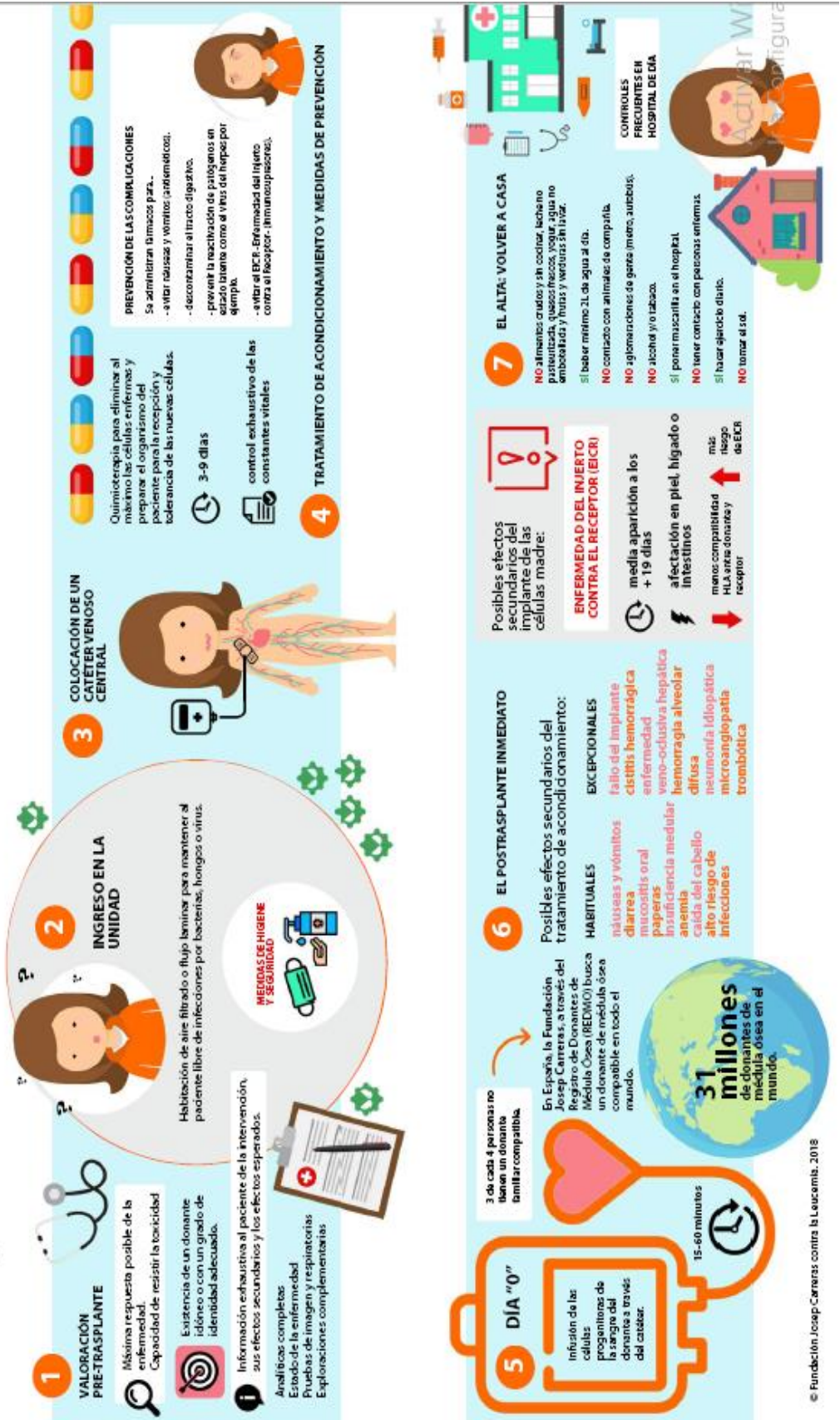
38. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, Parker A, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *British Journal of Haematology*. 2011;152(1):35–51.
39. Adams F, Bellairs GRM, Bird AR, Oguntibeju OO. Metabolic effects occurring in irradiated and non-irradiated red blood cellular components for clinical transfusion practice: An in vitro comparison. *African Journal of Laboratory Medicine*. 2018;7(1):1–9.
40. Tormey CA, Hendrickson JE. Irradiation of Red Blood Cells and Alloimmunization. *Lab Medicine*. 2017;48(2):172–7.
41. Evers D, Middelburg RA, de Haas M, Zalpuri S, de Vooght KMK, van de Kerkhof D, et al. Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(6):e284–92.
42. Evers D, Zwaginga JJ, Tijmensen J, Middelburg RA, de Haas M, de Vooght KMK, et al. Treatments for hematologic malignancies in contrast to those for solid cancers are associated with reduced red cell alloimmunization. *Haematologica*. 2017;102(1):52–9.
43. British Committee for Standards in Haematology, Milkins C, Berryman J, Cantwell C, Elliott C, Haggas R, et al. Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *British Committee for Standards in Haematology. Transfusion medicine (Oxford, England)*. 2013;23(1):3–35.
44. Sikora J, Gregory J, George A, Clayton S, Zou B, Robinson M, et al. Soluble antigens in plasma allow mismatched transfusion without hemolysis. *Transfusion*. 2018;58(4):1006–11.
45. Shukla R, Patel T, Gupte S. Release of cytokines in stored whole blood and red cell concentrate: Effect of leukoreduction. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2015;9(2):145.
46. Glenister KM, Sparrow RL. Level of platelet-derived cytokines in leukoreduced red blood cells is influenced by the processing method and type of leukoreduction filter.

- Transfusion. 2010;50(1):185–9.
47. Loi MM, Kelher M, Dzieciatkowska M, Hansen KC, Banerjee A, West FB, et al. A comparison of different methods of red blood cell leukoreduction and additive solutions on the accumulation of neutrophil-priming activity during storage. *Transfusion*. 2018;58(8):2003–12.
  48. Pavenski K, Rebullá P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, Tanael S, et al. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion*. 2013;53(10):2230–42.
  49. Linjama T, Niittyvuopio R, Tuimala J, Pyörälä M, Rintala H, Rimpiläinen J, et al. Platelet donor selection for HLA-immunised patients; the impact of donor-specific HLA antibody levels. *Transfusion Medicine*. 2017;27(5):375–83.
  50. Zhao J, Edgren G, Stanworth SJ. Is there a standard-of-care for transfusion support of patients with haematological malignancies? *Current Opinion in Hematology*. 2017;24(6):515–20.
  51. Ozkurt ZN, Yegin ZA, Yenicesu I, Aki SZ, Yagci M, Sucak GT. Impact of ABO-Incompatible Donor on Early and Late Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(9):3851–8.
  52. Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, Robin M, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(9):1315–23.
  53. Atilla E, Topcuoglu P, Akkus E, Atilla PA, Bozdag SC, Yuksel MK, et al. Impact of ABO Mismatch on Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients: 30 Years of Experience with 1016 Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(3):S322.

**Anexo N° 1: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE UN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS.** Extraído de Fundación Josep Carreras. El trasplante de médula ósea: substituir la fábrica de la sangre. Barcelona: 2018.

## EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS DE LA SANGRE

Es la única oportunidad de curación para muchas enfermedades como la leucemia. Se trata de substituir la médula ósea del paciente, fuente de producción de las células madre de la sangre, por las de un donante sano, familiar o anónimo.



**Anexo N° 2: TRANSFUSIÓN DE HEMOCOMPONENTES PARA TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS ABO INCOMPATIBLE. Modificado de: Kopko PM. Transfusion Support for ABO-Incompatible Progenitor Cell Transplantation. Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2016;43(1):13–8.**

Incompatibilidad	Receptor	Donante	Fase I Todos los componentes				Fase II				Fase III Compatible con el donante con el receptor					
			GR	Plaquetas 1° opción	Plaquetas 2° opción	Plasma 1° opción	Plasma 2° opción	GR	Plaquetas 1° opción	Plaquetas 2° opción	Plasma	GR	Plaquetas 1° opción	Plaquetas 2° opción	Plasma	
<i>Mayor</i>	O	A	O	A	AB, B, O	A	AB									
	O	B	O	B	AB, A, O	B	AB									
	O	AB	O	AB	A, B, O	AB	NA									
	A	AB	A	AB	A, B, O	AB	NA									
<i>Menor</i>	B	AB	B	AB	B, A, O	AB	NA									
	A	O	O	A	AB, B, O	A	AB									
	B	O	O	B	AB, A, O	B	AB									
	AB	O	O	AB	A, B, O	AB	NA									
<i>Bidireccional</i>	AB	A	A	AB	A, B, O	AB	NA									
	A	B	O	AB	B, A, O	AB	NA									
	B	A	O	AB	B, A, O	AB	NA									
	B	A	O	AB	A, B, O	AB	NA									

R: Receptor; D: Donante; GR: Glóbulos Rojos; NA: No Aplica.