

# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina



ESTUDIO DE LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL TRASPLANTE  
ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

### TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Javier Marco Ayala**

Dirigida por:

**Dr. Jaime Sanz Caballer**

**Dra. Pilar Solves Alcaina**

Valencia, noviembre de 2021





VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departament de Medicina

**JAIME SANZ CABALLER**, Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia,

**PILAR SOLVES ALCAINA**, Doctora en Medicina, Facultativa Especialista del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia,

**CERTIFICAN:**

Que la tesis doctoral titulada: "ESTUDIO DE LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS", ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Javier Marco Ayala**, Licenciado en Medicina, y reúne a nuestro juicio condiciones suficientes para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de **Doctor**.

Valencia, ocho de noviembre de 2021

Dr. Jaime Sanz Caballer

Dra. Pilar Solves Alcaina



## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermano, a quienes debo todo lo que soy.

Al Prof. Miguel Ángel Sanz, por su dedicación desinteresada, por su conocimiento y por tener siempre las puertas abiertas de su despacho.

A mis directores de tesis, la Dra. Pilar Solves y el Dr. Jaime Sanz, por confiar en mí y por su incalculable ayuda.

A todo el equipo del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital La Fe, especialmente a Malé Senent y Esperanza Such, por animarme a emprender este proyecto.

A Raúl, por su paciencia y comprensión.

Finalmente, a mis pacientes y a sus familiares, porque su cariño y confianza motivan mi ejercicio en esta profesión.



# ÍNDICE TEMÁTICO

<b>ÍNDICE TEMÁTICO</b> .....	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>XV</b>
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>XIX</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1 LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	3
1.2 COMPLICACIONES INMUNOHEMATOLÓGICAS.....	5
1.2.1 Complicaciones inmunohematológicas de la incompatibilidad mayor ABO.....	7
1.2.1.1 Hemólisis inmune aguda.....	7
1.2.1.2 Hemólisis inmune diferida por persistencia de isoaglutininas.	7
1.2.1.3 Aplasia pura de la serie roja (APSR).....	8
1.2.2 Complicaciones inmunohematológicas de la incompatibilidad menor ABO.....	9
1.2.2.1 Hemólisis inmune aguda.....	9
1.2.2.2 Síndrome del linfocito pasajero.....	9
1.2.2.3 Hemólisis masiva.....	11
1.2.3 Complicaciones inmunohematológicas por incompatibilidad en otros antígenos eritrocitarios.....	11
1.3 IMPACTO DE LA INCOMPATIBILIDAD ABO EN LOS RESULTADOS DEL ALO-TPH.....	12
1.3.1 Injerto y requerimientos transfusionales.....	14
1.3.2 Enfermedad injerto contra receptor.....	17
1.3.3 Síndrome de obstrucción sinusoidal.....	19
1.3.4 Recaída.....	19
1.3.5 Mortalidad relacionada con el trasplante.....	20
1.3.6 Supervivencia global.....	21
1.4 PREVENCIÓN, MANEJO Y ESTRATEGIA TRANSFUSIONAL EN EL ALO-TPH CON INCOMPATIBILIDAD ABO.....	27
1.4.1 Incompatibilidad mayor.....	27
1.4.2 Incompatibilidad menor.....	28
<b>2 HIPÓTESIS</b> .....	<b>33</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>

<b>4 MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>41</b>
4.1 PACIENTES .....	42
4.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	42
4.3 PROCEDIMIENTOS DEL TPH .....	42
Indicación y elección del tipo de TPH .....	42
4.3.1 Tipificación HLA de los pacientes y de los donantes .....	43
4.3.2 Recolección y procesamiento de progenitores hematopoyéticos .....	43
4.3.3 Regímenes de acondicionamiento.....	44
4.3.4 Manejo clínico de la EICR.....	45
4.3.5 Cuidados de soporte .....	46
4.3.6 Política transfusional.....	49
4.4 DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TIPOS DE EVENTOS INMUNOHEMATOLÓGICOS .....	50
4.5 DEFINICIÓN Y TIPOS DE INCOMPATIBILIDAD ABO .....	51
4.6 OTRAS DEFINICIONES.....	52
4.6.1 Injerto mieloide.....	52
4.6.2 Injerto plaquetario .....	52
4.6.3 Independencia transfusional de hematíes .....	52
4.6.4 Independencia transfusional de plaquetas .....	52
4.6.5 Fallo de injerto .....	52
4.6.6 Cistitis hemorrágica .....	52
4.6.7 Síndrome de obstrucción sinusoidal .....	53
4.6.8 Enfermedad injerto contra receptor aguda y crónica .....	53
4.6.9 Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante.....	55
4.6.10 Índice de comorbilidad HCT-CI.....	55
4.7 RECOLECCIÓN, ALMACENAMIENTO Y GESTIÓN DE LOS DATOS .....	56
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	57
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>59</b>
5.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GLOBAL .....	60
5.1.1 Características de los pacientes .....	60
5.1.2 Características de los trasplantes.....	63
5.2 RESULTADOS DEL TRASPLANTE .....	68
5.2.1 Injerto mieloide.....	68
5.2.2 Injerto plaquetar .....	72
5.2.3 EICR aguda .....	75
5.2.3.1 EICR aguda grado II-IV .....	75
5.2.3.2 EICR aguda grado III-IV .....	77

5.2.4	EICR crónica .....	80
5.2.5	Síndrome de obstrucción sinusoidal .....	82
5.2.6	Cistitis hemorrágica .....	85
5.2.7	Días de hospitalización .....	85
5.2.8	Recaída.....	87
5.2.9	Mortalidad relacionada con el trasplante y causas de muerte.....	89
5.2.10	Supervivencia libre de enfermedad .....	92
5.2.11	Supervivencia libre de EICR y de recaída .....	96
5.2.12	Supervivencia global.....	99
<b>5.3</b>	<b>REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES .....</b>	<b>102</b>
5.3.1	Independencia transfusional de hematíes .....	102
5.3.2	Independencia transfusional de plaquetas .....	110
5.3.3	Requerimientos transfusionales de la serie global .....	118
5.3.4	Requerimientos transfusionales según tipo de compatibilidad ABO	122
5.3.4.1	En el trasplante de hermano HLA idéntico.....	125
5.3.4.2	En el trasplante de DNE.....	127
5.3.4.3	En el TSCU .....	128
5.3.4.4	En el trasplante haploidéntico .....	129
5.3.5	Factores de riesgo del requerimiento transfusional de hematíes .....	131
5.3.6	Supervivencia según las transfusiones de hematíes recibidas .....	132
5.3.7	Factores de riesgo del requerimiento transfusional de plaquetas .....	137
5.3.8	Supervivencia según las transfusiones de plaquetas recibidas.....	138
5.3.9	Transfusión de plaquetas con plasma incompatible .....	142
5.3.9.1	Supervivencia según transfusión de plaquetas con plasma incompatible.....	144
<b>5.4</b>	<b>EVENTOS INMUNOHEMATOLÓGICOS.....</b>	<b>147</b>
5.4.1	Descripción general .....	147
5.4.2	Persistencia de isoaglutininas del receptor.....	148
5.4.3	Aplasia pura de la serie roja .....	149
5.4.3.1	Factores de riesgo de APSR.....	149
5.4.3.2	Impacto de la APSR en el requerimiento transfusional .....	150
5.4.3.3	Impacto de la APSR en la supervivencia .....	150
5.4.4	Anemia hemolítica autoinmune.....	151
5.4.5	Alloinmunización transfusional .....	151
5.4.5.1	Alloinmunización frente al grupo Rh D.....	152
5.4.6	Síndrome del linfocito pasajero.....	152
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>153</b>

<b>7 CONCLUSIONES .....</b>	<b>169</b>
<b>8 BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>173</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Nomenclatura de la incompatibilidad ABO.....	<b>4</b>
<b>Tabla 2.</b> Características de los principales estudios sobre el impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante .....	<b>23</b>
<b>Tabla 3.</b> Impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante en los principales estudios .....	<b>25</b>
<b>Tabla 4.</b> Estrategias preventivas en el alo-TPH con incompatibilidad ABO.....	<b>30</b>
<b>Tabla 5.</b> Estrategia transfusional durante la fase II del trasplante .....	<b>31</b>
<b>Tabla 6.</b> Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICR.....	<b>45</b>
<b>Tabla 7.</b> Medidas de profilaxis de las infecciones.....	<b>47</b>
<b>Tabla 8.</b> Monitorización de las infecciones .....	<b>48</b>
<b>Tabla 9.</b> Otras medidas de soporte.....	<b>48</b>
<b>Tabla 10.</b> Criterios diagnósticos de SOS en adultos.....	<b>53</b>
<b>Tabla 11.</b> Estadio clínico de la EICR cutánea.....	<b>53</b>
<b>Tabla 12.</b> Estadio clínico de la EICR intestinal .....	<b>54</b>
<b>Tabla 13.</b> Estadio clínico de la EICR hepática .....	<b>54</b>
<b>Tabla 14.</b> Grados de EICR aguda global .....	<b>54</b>
<b>Tabla 15.</b> Clasificación de la EICR crónica según criterios clásicos.....	<b>54</b>
<b>Tabla 16.</b> Comorbilidades del HCT-CI .....	<b>55</b>
<b>Tabla 17.</b> Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos .....	<b>58</b>
<b>Tabla 18.</b> Características de los pacientes .....	<b>61</b>
<b>Tabla 19.</b> Grado de compatibilidad ABO y Rh .....	<b>63</b>
<b>Tabla 20.</b> Acondicionamiento y profilaxis de la EICR .....	<b>64</b>
<b>Tabla 21.</b> Fuente y celularidad infundida .....	<b>65</b>
<b>Tabla 22.</b> Grado de compatibilidad entre las UCU y el receptor.....	<b>65</b>
<b>Tabla 23.</b> Características de los donantes.....	<b>66</b>
<b>Tabla 24.</b> Historia transfusional pre-trasplante .....	<b>67</b>
<b>Tabla 25.</b> Transfusiones pre-trasplante según la enfermedad de base.....	<b>68</b>

<b>Tabla 26.</b> Injerto mieloide según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>71</b>
<b>Tabla 27.</b> Injerto plaquetar según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>74</b>
<b>Tabla 28.</b> Grado y localización de la EICR aguda en la serie global .....	<b>75</b>
<b>Tabla 29.</b> EICR aguda grado II-IV según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>76</b>
<b>Tabla 30.</b> EICR aguda grado III-IV según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>78</b>
<b>Tabla 31.</b> EICR crónica global según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>81</b>
<b>Tabla 32.</b> SOS según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>83</b>
<b>Tabla 33.</b> Días de ingreso según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>86</b>
<b>Tabla 34.</b> Recaída según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>88</b>
<b>Tabla 35.</b> MRT según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>91</b>
<b>Tabla 36.</b> SLE según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>94</b>
<b>Tabla 37.</b> SLIR según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>97</b>
<b>Tabla 38.</b> SG según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>102</b>
<b>Tabla 39.</b> Independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>106</b>
<b>Tabla 40.</b> Factores que influyen en la independencia transfusional de hematíes .....	<b>107</b>
<b>Tabla 41.</b> Independencia transfusional de plaquetas según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>113</b>
<b>Tabla 42.</b> Factores que influyen en la independencia transfusional de plaquetas.....	<b>114</b>
<b>Tabla 43.</b> Pacientes transfundidos.....	<b>121</b>
<b>Tabla 44.</b> Transfusiones recibidas .....	<b>122</b>
<b>Tabla 45.</b> Pacientes transfundidos según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>124</b>
<b>Tabla 46.</b> Transfusiones según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>124</b>
<b>Tabla 47.</b> Pacientes transfundidos en el alo-TPH de hermano HLA idéntico según la compatibilidad ABO .....	<b>126</b>
<b>Tabla 48.</b> Transfusiones en el alo-TPH de hermano HLA idéntico según la compatibilidad ABO .....	<b>127</b>

<b>Tabla 49.</b> Pacientes transfundidos en el alo-TPH de DNE según la compatibilidad ABO .....	<b>127</b>
<b>Tabla 50.</b> Transfusiones en el alo-TPH de DNE según la compatibilidad ABO.....	<b>128</b>
<b>Tabla 51.</b> Pacientes transfundidos en el TSCU según la compatibilidad ABO .....	<b>128</b>
<b>Tabla 52.</b> Transfusiones en el TSCU según la compatibilidad ABO.....	<b>129</b>
<b>Tabla 53.</b> Pacientes transfundidos en el alo-TPH haploidéntico según la compatibilidad ABO .....	<b>130</b>
<b>Tabla 54.</b> Transfusiones en el alo-TPH haploidéntico según la compatibilidad ABO	<b>130</b>
<b>Tabla 55.</b> Factores de riesgo del requerimiento transfusional de hematíes .....	<b>131</b>
<b>Tabla 56.</b> SG según el requerimiento transfusional de hematíes .....	<b>133</b>
<b>Tabla 57.</b> MRT según el requerimiento transfusional de hematíes.....	<b>135</b>
<b>Tabla 58.</b> Factores de riesgo del requerimiento transfusional de plaquetas.....	<b>137</b>
<b>Tabla 59.</b> SG según el requerimiento transfusional de plaquetas .....	<b>139</b>
<b>Tabla 60.</b> MRT según el requerimiento transfusional de plaquetas.....	<b>141</b>
<b>Tabla 61.</b> Clasificación de los CP transfundidos en los primeros 30 días según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>143</b>
<b>Tabla 62.</b> Pacientes transfundidos con CP plasma incompatible .....	<b>143</b>
<b>Tabla 63.</b> CP plasma incompatible recibidos .....	<b>144</b>
<b>Tabla 64.</b> SG según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con bajo requerimiento) .....	<b>144</b>
<b>Tabla 65.</b> SG según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con alto requerimiento) .....	<b>145</b>
<b>Tabla 66.</b> MRT según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con bajo requerimiento) .....	<b>146</b>
<b>Tabla 67.</b> MRT según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con alto requerimiento) .....	<b>147</b>
<b>Tabla 68.</b> Eventos inmunohematológicos .....	<b>148</b>
<b>Tabla 69.</b> Factores de riesgo de APSR.....	<b>150</b>
<b>Tabla 70.</b> Requerimiento transfusional en la APSR.....	<b>150</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Relación entre la Unidad clínica y la Sección de Transfusión.....	<b>44</b>
<b>Figura 2.</b> Distribución de las enfermedades en los pacientes sometidos a alo-TPH...	<b>62</b>
<b>Figura 3.</b> Distribución según el estadio de la enfermedad al trasplante .....	<b>62</b>
<b>Figura 4.</b> Incidencia acumulada de injerto mieloide.....	<b>69</b>
<b>Figura 5.</b> Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de trasplante .....	<b>70</b>
<b>Figura 6.</b> Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>71</b>
<b>Figura 7.</b> Incidencia acumulada de injerto plaquetar .....	<b>72</b>
<b>Figura 8.</b> Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante.....	<b>73</b>
<b>Figura 9.</b> Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>74</b>
<b>Figura 10.</b> Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV .....	<b>76</b>
<b>Figura 11.</b> Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV según tipo de compatibilidad ABO .....	<b>77</b>
<b>Figura 12.</b> Incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV .....	<b>78</b>
<b>Figura 13.</b> Incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV según tipo de compatibilidad ABO .....	<b>79</b>
<b>Figura 14.</b> Incidencia acumulada de EICR crónica global.....	<b>80</b>
<b>Figura 15.</b> Incidencia acumulada de EICR crónica global según el tipo de trasplante	<b>81</b>
<b>Figura 16.</b> Incidencia acumulada de EICR crónica global según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>82</b>
<b>Figura 17.</b> Incidencia acumulada de SOS .....	<b>83</b>
<b>Figura 18.</b> Incidencia acumulada de SOS según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>84</b>
<b>Figura 19.</b> Días de hospitalización según el tipo de trasplante .....	<b>85</b>
<b>Figura 20.</b> Días de hospitalización según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>86</b>
<b>Figura 21.</b> Incidencia acumulada de recaída en la serie global.....	<b>87</b>
<b>Figura 22.</b> Incidencia acumulada de recaída según el tipo de compatibilidad ABO....	<b>88</b>
<b>Figura 23.</b> Incidencia acumulada de MRT .....	<b>89</b>

<b>Figura 24.</b> Incidencia acumulada de MRT según el tipo de trasplante.....	<b>90</b>
<b>Figura 25.</b> Causas de muerte sin recaída en la serie global .....	<b>91</b>
<b>Figura 26.</b> Incidencia acumulada de MRT según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>92</b>
<b>Figura 27.</b> SLE en la serie global.....	<b>93</b>
<b>Figura 28.</b> SLE según el tipo de trasplante.....	<b>93</b>
<b>Figura 29.</b> SLE según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>95</b>
<b>Figura 30.</b> SLE según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante haploidéntico..	<b>95</b>
<b>Figura 31.</b> SLIR en la serie global .....	<b>96</b>
<b>Figura 32.</b> SLIR según el tipo de trasplante .....	<b>97</b>
<b>Figura 33.</b> SLIR según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>98</b>
<b>Figura 34.</b> Supervivencia de la serie global.....	<b>99</b>
<b>Figura 35.</b> SG según el tipo de trasplante .....	<b>100</b>
<b>Figura 36.</b> SG según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>101</b>
<b>Figura 37.</b> SG según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante haploidéntico..	<b>101</b>
<b>Figura 38.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes .....	<b>103</b>
<b>Figura 39.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el tipo de trasplante .....	<b>104</b>
<b>Figura 40.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>105</b>
<b>Figura 41.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante de hermano HLA idéntico .....	<b>105</b>
<b>Figura 42.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el estadio de la enfermedad .....	<b>108</b>
<b>Figura 43.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el HCT-CI .....	<b>109</b>
<b>Figura 44.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según la profilaxis de la EICR .....	<b>109</b>
<b>Figura 45.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según la transfusión de CH en los 10 días previos al trasplante .....	<b>110</b>

<b>Figura 46.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas .....	<b>111</b>
<b>Figura 47.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el tipo de trasplante .....	<b>112</b>
<b>Figura 48.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>113</b>
<b>Figura 49.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el estadio de la enfermedad .....	<b>116</b>
<b>Figura 50.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según HCT-CI .....	<b>116</b>
<b>Figura 51.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según profilaxis de la EICR .....	<b>117</b>
<b>Figura 52.</b> Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según la transfusión de CH en los 10 días previos al trasplante .....	<b>117</b>
<b>Figura 53.</b> Pacientes transfundidos con CH según el tipo de trasplante .....	<b>118</b>
<b>Figura 54.</b> Transfusiones de CH durante los primeros 30 días postrasplante.....	<b>119</b>
<b>Figura 55.</b> Pacientes transfundidos con CP según el tipo de trasplante .....	<b>120</b>
<b>Figura 56.</b> Transfusiones de CP durante los primeros 30 días postrasplante.....	<b>120</b>
<b>Figura 57.</b> Pacientes transfundidos con CH según el tipo de compatibilidad ABO ...	<b>123</b>
<b>Figura 58.</b> Transfusiones de CH entre el día +30 y +180 postrasplante según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>123</b>
<b>Figura 59.</b> Pacientes transfundidos con CH en el trasplante de hermano HLA idéntico según el tipo de compatibilidad ABO.....	<b>125</b>
<b>Figura 60.</b> Transfusiones de CH entre el día +30 y +180 del trasplante de hermano HLA idéntico según el tipo de compatibilidad ABO .....	<b>126</b>
<b>Figura 61.</b> SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico .....	<b>133</b>
<b>Figura 62.</b> SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del TSCU .....	<b>134</b>
<b>Figura 63.</b> SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH haploidéntico .....	<b>134</b>
<b>Figura 64.</b> Incidencia acumulada de MRT según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico .....	<b>136</b>

<b>Figura 65.</b> Incidencia acumulada de MRT según los CH recibidos en los primeros 30 días del TSCU .....	<b>136</b>
<b>Figura 66.</b> SG según los CP recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico .....	<b>139</b>
<b>Figura 67.</b> SG según los CP recibidos en los primeros 30 días del TSCU.....	<b>140</b>
<b>Figura 68.</b> Incidencia acumulada de MRT según los CP recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico .....	<b>141</b>
<b>Figura 69.</b> Incidencia acumulada de MRT según los CP recibidos en los primeros 30 días del TSCU .....	<b>142</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AHAI** = anemia hemolítica autoinmune
- AIR** = acondicionamiento de intensidad reducida
- Alo-TPH** = trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
- Alo-TSP** = trasplante alogénico de sangre periférica
- AMA** = acondicionamiento mieloablativo
- APSR** = aplasia pura de la serie roja
- ATG** = globulina antitimocítica
- ATSP** = autotrasplante de sangre periférica
- CIBMTR** = Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- CH** = concentrados de hematíes
- CP** = concentrados de plaquetas
- CsA** = ciclosporina A
- CY-PT** = ciclofosfamida postrasplante
- CMV** = citomegalovirus
- CNT** = celularidad nucleada total
- DNE** = donante no emparentado
- EAI** = escrutinio de anticuerpos irregulares
- EICR** = enfermedad injerto contra receptor
- EBMT** = European Group for Blood and Marrow Transplantation
- Hb** = hemoglobina
- HLA** = human leukocyte antigen
- HCT-CI** = Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
- HR** = hazard ratio
- IA** = incidencia acumulada
- IC** = intervalo de confianza
- JMDP** = Japan Marrow Donor Program
- LDH** = lactato deshidrogenasa
- LLA** = leucemia linfoblástica aguda
- LMA** = leucemia mieloide aguda
- LMC** = leucemia mieloide crónica
- MM** = mieloma múltiple
- MMF** = micofenolato de mofetilo
- MRT** = mortalidad relacionada con el trasplante

**MTX** = metotrexate  
**NMDP** = National Marrow Donor Program  
**OR** = odds ratio  
**PCR** = reacción en cadena de la polimerasa  
**PFC** = plasma fresco congelado  
**PMN** = neutrófilos  
**RR** = riesgo relativo  
**SFGM-TC** = Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire  
**SG** = supervivencia global  
**SLE** = supervivencia libre de enfermedad  
**SLIR** = supervivencia libre de EICR y recaída  
**SLPC** = síndrome linfoproliferativo crónico  
**SMD** = síndrome mielodisplásico  
**SMPC** = síndrome mieloproliferativo crónico  
**SOS** = síndrome de obstrucción sinusoidal  
**TPH** = trasplante de progenitores hematopoyéticos  
**TSCU** = trasplante de sangre de cordón umbilical  
**UCU** = unidad de sangre de cordón umbilical

# 1 INTRODUCCIÓN



## 1.1 La incompatibilidad ABO en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es una técnica terapéutica con potencial curativo en pacientes con enfermedades hematológicas malignas u otras enfermedades congénitas con grave afectación de la hematopoyesis. El incremento en las últimas décadas en el número de alo-TPH realizados, debido en parte a los progresos en las medidas de soporte y a la ampliación de la disponibilidad de fuentes de progenitores y de donantes, ha tenido un impacto considerable en los servicios de transfusión involucrados en programas de TPH (Gajewski *et al*, 2008).

Un requisito para el procedimiento de un alo-TPH es disponer de un donante compatible para el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), situado en el cromosoma 6p21, el cual juega un papel crítico en el injerto, resultados clínicos, enfermedad injerto contra receptor (EICR) y efecto injerto contra leucemia. A diferencia de lo que ocurre en el trasplante de órgano sólido, donde la compatibilidad del sistema ABO entre donante y receptor es crucial para evitar el rechazo humoral del órgano, el alo-TPH puede llevarse a cabo a pesar de existir disparidad en dicho sistema, ya que los progenitores hematopoyéticos pluripotentes no presentan estos antígenos (Blacklock *et al*, 1984).

Existen más de treinta sistemas de grupos sanguíneos, pero el sistema ABO sigue siendo el más relevante. Los antígenos del grupo ABO están compuestos por azúcares distribuidos ampliamente por el organismo, en la superficie de los glóbulos rojos, plaquetas, glóbulos blancos, endotelio y plasma. La importancia de este sistema se debe a la presencia sistemática de lo que se conoce como isoaglutininas, unos anticuerpos regulares reactivos a 37 °C, fijadores de complemento, y dirigidos contra los antígenos de los que carece el portador dichos anticuerpos (Arrollo & Barbolla, 2014). Estos anticuerpos comienzan a aparecer durante el primer año de vida, a medida que la flora del tracto digestivo se desarrolla, y permanecen en el plasma durante toda la vida del individuo, aunque los niveles interpersonales son muy variables. Los genes que codifican las transferasas de carbohidratos del grupo ABO se encuentran en el cromosoma 9q34, lejos de los genes del sistema HLA, y por tanto se heredan de forma independiente. Como consecuencia, hasta un 30% de los alo-TPH de donante hermano HLA idéntico presentan alguna disparidad en el grupo ABO, cifra que aumenta a un 50% en los alo-TPH de donante no emparentado (Rowley *et al*, 2011).

La incompatibilidad ABO se clasifica en tres grupos (Tabla 1): i) La incompatibilidad mayor, presente en el 20-25% de los alo-TPH, se produce cuando el receptor posee anticuerpos dirigidos contra el sistema ABO del donante (por ejemplo, donante del grupo A y receptor del grupo O); ii) La incompatibilidad menor, presente en otro 20-25% de los alo-TPH, se caracteriza por la transferencia pasiva de anticuerpos del donante dirigidos contra antígenos del grupo ABO del receptor, o bien por la capacidad de los linfocitos B del donante de producir anticuerpos contra dichos antígenos (por ejemplo, donante del grupo O y receptor del grupo A); y iii) La incompatibilidad bidireccional, presente en el 5% de los alo-TPH, combina las dos incompatibilidades anteriores (por ejemplo, donante del grupo A y receptor del grupo B) (Worel, 2016).

**Tabla 1.** Nomenclatura de la incompatibilidad ABO

Tipo de incompatibilidad ABO	Donante	Receptor
<b>Mayor</b>	A, B, AB	O
	AB	A, B
<b>Menor</b>	O	A, B, AB
	A, B	AB
<b>Bidireccional</b>	A	B
	B	A

A pesar de que el alo-TPH de progenitores ABO incompatibles es posible, existen dos consideraciones importantes al respecto. Por un lado, hay una serie de problemas inmunohematológicos derivados de la incompatibilidad, que hay que tener presentes para desarrollar el procedimiento de forma segura. Un adecuado conocimiento de las complicaciones esperables en este tipo incompatibilidad y una estrecha monitorización de los pacientes resultan imprescindibles para detectar problemas precozmente e implantar un tratamiento eficaz, reduciendo así la morbilidad y mortalidad.

Por otra parte, el impacto clínico que acarrea la incompatibilidad ABO resulta incierto, ya que diversos estudios demuestran un impacto positivo, negativo o neutro

en resultados como el injerto de neutrófilos y plaquetas, EICR, recaída o supervivencia. Los dos siguientes apartados abordan ambos temas por separado.

## 1.2 Complicaciones inmunoematológicas

En el alo-TPH acontecen circunstancias especiales (coexistencia de sistemas inmunes y hematopoyéticos de donante y receptor, inmunosupresión por acondicionamiento y profilaxis de la EICR), que pueden provocar interacciones adversas entre la hematopoyesis y el sistema inmune del paciente y, en consecuencia, generar una serie de complicaciones inmunoematológicas que, generalmente, se manifiestan como citopenias, especialmente de la serie roja. Estas complicaciones pueden ocurrir de forma inmediata o tardía. Pero, aunque la mayoría son leves, en ocasiones son graves y ponen en riesgo la vida del paciente. Muchas de estas complicaciones están causadas por reacciones hemolíticas y se presentan de forma abrupta e inesperada, con el consiguiente retraso diagnóstico, mientras que en algunas ocasiones son erróneamente diagnosticadas de otras complicaciones más frecuentes del trasplante, como EICR o síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) como causantes del aumento de la bilirrubina y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) (Arrollo & Barbolla, 2014).

Las complicaciones inmunoematológicas en el alo-TPH se deben fundamentalmente a aloanticuerpos dirigidos contra antígenos del grupo ABO en trasplantes con disparidad entre donante y receptor en este sistema o, menos frecuentemente, contra otros antígenos eritrocitarios. En teoría, tras un alo-TPH, los anticuerpos del receptor deberían desaparecer de manera progresiva debido a la pérdida de sus células plasmáticas, ya sea por el tratamiento de acondicionamiento o por un efecto de injerto contra célula plasmática. Al mismo tiempo, estos anticuerpos deberían ser reemplazados gradualmente por los producidos por los linfocitos B del donante. Por tanto, el título de isoaglutininas probablemente refleja la reconstitución inmunoematológica tras un alo-TPH. Además, a medida que se produce el injerto, se detecta la aparición de glóbulos rojos del donante. El proceso de desaparición de las isoaglutininas del receptor concluye a los 90 días postrasplante, aproximadamente (Lee *et al*, 2003). Sin embargo, su cinética es variable, y está influenciada por el tipo de acondicionamiento y la compatibilidad HLA. El alo-TPH de donantes no familiares y la EICR aguda son factores asociados a una desaparición de isoaglutininas más rápida, mientras que los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) se asocian a

una disminución más lenta (Solves, 2018). Por otro lado, la producción de isoaglutininas por parte de los linfocitos B del donante se inicia entre el día 6 y el día 88 postrasplante, según las series (Hows *et al*, 1986; Snell *et al*, 2006). Además, no siempre se producen isoaglutininas del donante dirigidas frente antígenos ABO del receptor, probablemente debido a un proceso de tolerancia de los linfocitos B o al tratamiento inmunosupresor. El desarrollo de dichas isoaglutininas es más frecuente en los alo-TPH de sangre periférica (alo-TSP) debido su mayor contenido en linfocitos. Por otra parte, se ha relacionado la producción de estas isoaglutininas con el desarrollo de EICR (Solves, 2018).

Así mismo, en el alo-TPH se pueden presentar otras complicaciones inmunohematológicas que no son debidas a la incompatibilidad ABO, tales como las citopenias de origen autoinmune. Aunque su patogenia no es bien conocida, se han propuesto como mecanismos implicados un desbalance de los linfocitos colaboradores y supresores, desregulación inmune secundaria a daño tímico por la radioquimioterapia o una expresión alterada de antígenos propios debida a infecciones virales. También se pueden desarrollar otras complicaciones inmunohematológicas no específicas del alo-TPH, como la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), la asociada a fármacos y la secundaria a incompatibilidad transfusional, así como la trombocitopenia inmune y la refractariedad a la transfusión de plaquetas de origen inmune. Otras causas de hemólisis no inmune son la púrpura trombótica trombocitopénica, el criopreservante DMSO o las infecciones (ODonnell, 2016).

Las complicaciones inmunohematológicas debidas a la incompatibilidad ABO se clasifican según el tipo de incompatibilidad. Estas complicaciones pueden ser minimizadas gracias a diferentes medidas, como son una correcta manipulación del injerto mediante retirada de glóbulos rojos o plasma incompatibles, un esquema de acondicionamiento y de inmunosupresión postrasplante adecuados y la prescripción de componentes sanguíneos de soporte apropiados (Tomac *et al*, 2018).

El conocimiento de las complicaciones inmunohematológicas es de gran relevancia para implementar medidas preventivas que eviten o minimicen su aparición o para proceder a su tratamiento en caso de que acontezcan (Petz, 2005). La incompatibilidad bidireccional comparte las características de la incompatibilidad mayor y menor que se detallan a continuación.

### **1.2.1 Complicaciones inmunohematológicas de la incompatibilidad mayor ABO**

Las complicaciones principales en la incompatibilidad mayor ABO consisten en reacciones hemolíticas de los glóbulos rojos del injerto, bien en el momento del trasplante, o bien de forma diferida, y la aplasia pura de la serie roja o eritroblastopenia. Todas ellas están causadas por las isoaglutininas del receptor dirigidas contra los antígenos ABO del donante.

#### **1.2.1.1 Hemólisis inmune aguda**

Esta complicación ocurre característicamente cuando se emplea la médula ósea como fuente de progenitores debido a su mayor contenido en glóbulos rojos comparado con otras fuentes (200-450 ml). Por tanto, la hemólisis aguda no ha sido reportada en los alo-TSP, debido a su baja cantidad de hematíes, ni en el de sangre de cordón (TSCU), ya que los pocos eritrocitos remanentes en esta fuente de progenitores hematopoyéticos normalmente se lisan durante la criopreservación (Tekgündüz & Özbek, 2016). La destrucción de los glóbulos rojos ocurre directamente en el torrente circulatorio (hemólisis intravascular), lo que determina la presencia de hemoglobinemia y hemoglobinuria. El máximo volumen de hematíes que puede ser infundido no ha sido claramente definido. Sin embargo, la infusión de 10-30 ml de hematíes ABO incompatibles en un adulto suele ser bien tolerada (Daniel-Johnson & Schwartz, 2011). El producto obtenido de médula ósea se procesa de forma prácticamente rutinaria para reducir la cantidad de hematíes. Por tanto, esta complicación se presenta de forma infrecuente.

#### **1.2.1.2 Hemólisis inmune diferida por persistencia de isoaglutininas**

Ocasionalmente, las isoaglutininas del receptor, que suelen hacerse indetectables al segundo o tercer mes postrasplante, pueden persistir incluso años, generando hemólisis de los nuevos glóbulos rojos formados en un proceso conocido como persistencia o recurrencia de anticuerpos de tipo ABO del receptor. Esta complicación se ha reportado en general de forma poco frecuente. No obstante, se ha descrito hasta en el 8% de pacientes de un total de 58 con incompatibilidad mayor ABO (Sniecinski *et al*, 1988). Un estudio reciente con 314 pacientes sometidos a alo-TPH con AIR reportó esta complicación en un 12% de los pacientes con

incompatibilidad mayor. Éstos presentaron un aumento significativo de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) (50% vs. 21%) y una menor supervivencia global (SG) a los 3 años (17% vs. 73%), sin correlacionarse con el tipo de fuente empleada ni el título de isoaglutininas del receptor previo al trasplante (Watz *et al*, 2014).

### **1.2.1.3 Aplasia pura de la serie roja (APSR)**

Este tipo de anemia arregenerativa se produce cuando las células plasmáticas del receptor que sobreviven al tratamiento de acondicionamiento siguen produciendo isoaglutininas que se dirigen contra las células de la serie roja del donante en estadios tempranos. De esta forma se altera la reconstitución medular y se genera un alto requerimiento transfusional de concentrados de hematíes, con el consiguiente riesgo de producir hemosiderosis, aloinmunización y reacciones transfusionales (Bolan, 2001b). El diagnóstico requiere la presencia de anemia durante más de 60 días, reticulocitopenia y ausencia de precursores eritroides en el aspirado medular, habiendo injerto plaquetar y leucocitario, y una vez descartadas la toxicidad por fármacos, infección o recaída. Su incidencia varía según las series entre un 3% y un 30% (Rowley *et al*, 2011).

Se han propuesto diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de una APSR, como los trasplantes de donante familiar, el uso de ciclosporina A (CsA) y metotrexate (MTX) sin micofenolato mofetilo (MMF) como profilaxis de la EICR (Veelken *et al*, 2000; Tomac *et al*, 2018), receptores de grupo O y donantes de grupo A (Bolan, 2001b; Lee, 2000), así como los trasplantes con AIR, que presentan niveles persistentemente elevados de isoaglutininas. No obstante, la relación entre un mayor título de isoaglutininas y el riesgo de desarrollar una APSR resulta controvertido (Mielcarek *et al*, 2000; Worel, 2016). El presentar EICR aguda grado III-IV y la menor edad del receptor han demostrado ser factores protectores (Dahl *et al*, 2009; Tekgündüz & Özbek, 2016). Algunos autores han postulado que la desaparición de isoaglutininas anti-donante tras un alo-TPH con incompatibilidad ABO está influida por el grado de disparidad genética entre donante y receptor, sugiriendo un efecto de injerto contra célula plasmática (Mielcarek *et al*, 2000).

Esta complicación se desarrolla de manera excepcional en los TSCU, existiendo en la literatura sólo un caso descrito (Zhu *et al*, 2013). La razón de ello es desconocida, aunque se especula que la susceptibilidad de los precursores eritroides

a la citotoxicidad inducida por isoaglutininas puede ser diferente entre la SCU y otras fuentes de progenitores hematopoyéticos (Hirokawa *et al*, 2013; Wada *et al*, 2019). La APSR suele resolverse en un plazo de semanas a meses, aunque hay casos reportados con duraciones superiores a los 5 años (Booth *et al*, 2013).

### **1.2.2 Complicaciones inmunohematológicas de la incompatibilidad menor ABO**

Las complicaciones inmunológicas en la incompatibilidad menor ABO son también reacciones hemolíticas, en este caso originadas por isoaglutininas del donante dirigidas contra antígenos del receptor. Todas las fuentes de progenitores hematopoyéticos, incluyendo la sangre periférica y la sangre de cordón, contienen plasma, aunque la que más contiene es la médula ósea, con más de 1500 ml de volumen total. Según el momento de aparición y el mecanismo causal pueden ser clasificadas de la siguiente forma:

#### **1.2.2.1 Hemólisis inmune aguda**

Es una hemólisis que acontece inmediatamente después de la infusión de los progenitores hematopoyéticos debido a la transferencia pasiva de isoaglutininas del donante, y que normalmente desaparece entre el día 5 y 10 postrasplante. Es más probable si el título de isoaglutininas del donante es alto o si el volumen de plasma infundido es elevado (Daniel-Johnson & Schwartz, 2011). Una adecuada manipulación del injerto, reduciendo su volumen de plasma, previene del desarrollo de esta complicación, por lo que, generalmente, es infrecuente.

#### **1.2.2.2 Síndrome del linfocito pasajero**

Se trata de una reacción hemolítica aloinmune causada por la proliferación y producción de aloanticuerpos de linfocitos B del donante que son infundidos con el producto que contiene los progenitores hematopoyéticos (Hows *et al*, 1986). Normalmente, este síndrome comienza al final de la primera semana postrasplante (el tiempo que tardan estos linfocitos en adquirir inmunización) y se presenta como una hemólisis abrupta, que puede variar desde cuadros leves a otros graves con hemoglobinuria e insuficiencia renal. Esta complicación se resuelve en la medida en que dichos linfocitos B alcanzan el final de su vida y los glóbulos rojos del receptor son

destruidos y sustituidos por los del nuevo injerto, lo que suele durar entre 5 y 10 días. La prueba de Coombs directa junto con los parámetros de hemólisis de laboratorio suponen una herramienta fundamental para la detección precoz de este tipo de complicación. Aunque en casi todos los casos los linfocitos del donante producen anticuerpos frente a los antígenos de los glóbulos rojos del receptor, la frecuencia de una hemólisis clínicamente significativa es tan solo del 10% al 15%. Se reconocen como factores predisponentes: i) La situación de un receptor del grupo A y un donante del grupo O; ii) Los acondicionamientos no mieloablativos; iii) La profilaxis de la EICR con CsA sin empleo de MTX; iv) La sangre periférica como fuente de progenitores, debido a su mayor contenido en linfocitos B CD19<sup>+</sup> y su conversión a un perfil TH2 tras la administración de factores de crecimiento estimulantes de colonias granulocíticas; v) Los donantes que no sean hermano HLA-idéntico; y, posiblemente, vi) Los donantes de sexo femenino. No se ha documentado esta complicación en el trasplante de cordón umbilical (Petz, 2005), lo que podría explicarse por el menor número de linfocitos en este tipo de injerto, en el que además el perfil de linfocitos B es de tipo naive (Theilgaard-Monch *et al*, 2001), y por la falta de producción de isoaglutininas (Snell *et al*, 2006). El uso de rituximab como estrategia preventiva de la EICR ha demostrado reducir la incidencia de esta complicación (Booth *et al*, 2013).

Desde la introducción de los AIR, ha habido un incremento en el desarrollo de esta complicación, alcanzando hasta un 30% de los casos. Se especula que podría ser debido a que la mayoría de estos pacientes requieren menor soporte transfusional de concentrados de hematíes y presentan mayor cantidad de hematíes del receptor en el momento del trasplante. Otra explicación podría ser que este régimen de acondicionamiento deja relativamente intactas las células presentadoras de antígenos del receptor. Esto podría suponer una mayor estimulación de los linfocitos B de memoria del donante (Worel *et al*, 2007).

A esto se suma el hecho de que muchos centros emplean protocolos diferentes en esta modalidad de trasplante para la prevención de EICR, sustituyendo el MTX por MMF. Aunque ambos antimetabolitos inhiben la proliferación de linfocitos, este último tiene una vida más corta, permitiendo el escape de algunos linfocitos B con la consiguiente producción de isoaglutininas (Worel, 2016).

### 1.2.2.3 Hemólisis masiva

Se han descrito casos en la literatura de hemólisis graves con insuficiencia renal y fallo multiorgánico, mayores de las que cabría esperar únicamente por la incompatibilidad serológica. Aunque el mecanismo no está del todo claro, parece que se produce tanto la hemólisis de los glóbulos rojos del receptor como la de los hematíes transfundidos de grupo O, que, paradójicamente, carecerían del antígeno frente al que se dirige el anticuerpo involucrado. Éste es un fenómeno conocido como *bystander immunohemolysis* o hemólisis del espectador inocente (Gajewski *et al*, 2008; Bolan, 2001a)

### 1.2.3 *Complicaciones inmunohematológicas por incompatibilidad en otros antígenos eritrocitarios*

Los anticuerpos dirigidos contra antígenos eritrocitarios no ABO en el contexto del alo-TPH son raros, con una incidencia que varía según las series entre un 1% y un 8,6% (Abou-Elella *et al*, 1995; Young *et al*, 2001). Aunque la mayoría de las veces son meros hallazgos de laboratorio, en otras ocasiones son causantes de reacciones hemolíticas graves (Lopez *et al*, 1998). Diferentes aloanticuerpos han sido implicados, entre ellos anti-Jka, anti-Jkb, anti-M, anti-Leb, anti-Dib, anti-E y anti-K, con una mediana de aparición de en torno a un mes, lo que demuestra que la aloinmunización en este contexto es posible a pesar de una profunda inmunodepresión (Booth *et al*, 2013). Un estudio con 217 pacientes sometidos a alo-TPH reportó el desarrollo de aloanticuerpos en un 3,7% de los mismos, con una mediana de aparición de 23 días. El tipo de acondicionamiento, profilaxis de la EICR o fuente de progenitores empleada no predijeron el desarrollo de este evento. No obstante, el desarrollo de estos anticuerpos fue más frecuente entre los pacientes con incompatibilidad ABO (9,6%), comparado con los ABO compatibles (2,1%), sugiriendo un incremento de la inmunorreactividad en este contexto (La Rubia *et al*, 2001).

Existen diversos factores potencialmente asociados a esta inmunización, como son los linfocitos del donante infundidos con el injerto, los linfocitos del receptor resistentes al acondicionamiento, el estado secretor de donante y receptor, así como la edad del receptor (Zupanska *et al*, 2005). Sin embargo, el número medio de unidades de concentrados de hematíes transfundidas es similar entre los pacientes que desarrollan aloanticuerpos y los que no (Booth *et al*, 2013).

La incompatibilidad en el sistema Rh, tanto mayor como menor, es un escenario posible, aunque la aloinmunización *de novo* no es clínicamente relevante ni tiene impacto en el pronóstico de estos pacientes (Worel, 2016; Wirk *et al*, 2008). Dicha aloinmunización suele acontecer más bien en el contexto de transfusión de componentes sanguíneos RhD positivo a individuos RhD negativos. Algunos estudios en receptores de alo-TPH con AIR han demostrado una incidencia de entre un 10% y un 14% de aloinmunización anti-D en pacientes RhD positivo y donantes RhD negativo (Mijovic, 2002; Worel *et al*, 2011).

Existe preocupación, sin embargo, en el desarrollo de aloinmunización en el contexto del alo-TPH infantil, donde el AIR ha demostrado ser también un procedimiento posible y seguro. Hasta el momento no existen datos sobre el riesgo de aloinmunización RhD *de novo* a este respecto, aunque se aconseja un escrutinio de dichos anticuerpos en esta población tras el procedimiento, sobre todo en lo relativo a evitar posibles complicaciones durante embarazos futuros (Pulsipher *et al*, 2009).

### 1.3 Impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del alo-TPH

El grado de compatibilidad HLA, la fuente de progenitores, el estatus frente al citomegalovirus (CMV), el riesgo de infección, así como la edad y el género del donante son factores significativamente asociados al resultado clínico del alo-TPH. Sin embargo, y a pesar de jugar un papel menos relevante, los resultados clínicos en el alo-TPH con incompatibilidad ABO también se han considerado generalmente inferiores a los ABO compatibles. No obstante, los efectos tempranos o tardíos de la incompatibilidad ABO en lo que respecta al injerto, la incidencia y severidad de la EICR, así como las tasas de recaída, MRT y supervivencia son controvertidos. La mayoría de los estudios publicados incluyen análisis retrospectivos de datos de centros únicos con un limitado número de pacientes. Extraer una conclusión firme de estos estudios resulta difícil debido a la heterogeneidad en los mismos en lo relativo al número de pacientes estudiados, la enfermedad de base, la elección de donante y fuente de progenitores, regímenes de acondicionamiento, profilaxis de la EICR y política transfusional. Además, generalmente no se han tenido en cuenta diferentes consideraciones del donante, como es el efecto de la exposición previa de éste a antígenos eritrocitarios, bien por transfusiones o por paridad previa, a pesar de que ello supone un efecto nocivo conocido (Kollman *et al*, 2001; Loren *et al*, 2006). Incluso cambios en la dieta como la ingesta de probióticos puede afectar al título de

isoaglutininas de donante y receptor (Daniel-Johnson *et al*, 2009). Por otro lado, la clasificación de estos pacientes según el fenotipo ABO, ignorando las diferencias alélicas de dichos antígenos, podría subestimar el efecto de la incompatibilidad eritrocitaria en los resultados del alo-TPH.

Otros factores que podrían influir en el impacto que tiene la incompatibilidad ABO en el alo-TPH están relacionados con el desarrollo en los últimos años de fuentes de progenitores alternativas a la médula ósea, como la sangre de cordón o sangre periférica, así como el creciente uso de trasplantes haploidénticos, el perfeccionamiento en la manipulación de los progenitores hematopoyéticos y los nuevos regímenes de acondicionamiento no mieloablativos o AIR (Rowley *et al*, 2011).

Entre los múltiples estudios reportados sobre el impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del alo-TPH, destacan siete estudios basados en los principales registros (Kollman *et al*, 2001; Seebach *et al*, 2005; Kimura *et al*, 2008; Michallet *et al*, 2008; Logan *et al*, 2015; Canaani *et al*, 2017a; Canaani *et al*, 2017b), así como un metaanálisis (Kanda *et al*, 2009). El resto son estudios de cohortes de un único centro o de un limitado número de instituciones, que emplean, en la mayoría de casos, diferentes tipos de fuente y de acondicionamiento. Hay publicados otros estudios limitados al alo-TSP (Canals *et al*, 2004; Worel *et al*, 2003; Kim *et al*, 2005), al TSCU (Tomonari *et al*, 2007; Kudek *et al*, 2015; Konuma *et al*, 2014; Solves *et al*, 2016), a injertos con depleción T (Keever-Taylor *et al*, 2001; Helming *et al*, 2007) y al donante haploidéntico (Ma *et al*, 2020; Canaani *et al*, 2017a).

Los estudios basados en los principales registros de TPH han demostrado resultados inconsistentes, evidenciando algunos de éstos efectos nocivos de la incompatibilidad ABO en el injerto, la EICR y la supervivencia en cierto grupo de pacientes, pero no en otros. Hasta la fecha, no existen estudios de grandes registros estrictamente limitados a alo-TSP o TSCU, y pocos trabajos describen los efectos de la incompatibilidad ABO comparando el tipo de fuente empleada (Blin *et al*, 2010; Damodar *et al*, 2017; Logan *et al*, 2015; Canaani *et al*, 2017a).

La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen, respectivamente, las características y el impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante de los principales estudios reportados.

### 1.3.1 *Injerto y requerimientos transfusionales*

Diversos estudios de registros y de cohortes han demostrado que la presencia de isoaglutininas anti-donante en la incompatibilidad ABO mayor puede retrasar la recuperación del injerto de serie roja por un mecanismo similar al descrito previamente en la aplasia pura de serie roja, produciendo un incremento del requerimiento transfusional tanto en trasplantes de médula ósea (Kimura *et al*, 2008; Mielcarek *et al*, 2000; Seebach *et al*, 2005), como en los de sangre periférica (Canals *et al*, 2004). Sin embargo, y pese a que tanto los linfocitos como las plaquetas también expresan antígenos del grupo ABO, el efecto de la incompatibilidad en su injerto resulta controvertido.

Dos de los principales estudios de registros correlacionaron la incompatibilidad ABO mayor con un retraso en el injerto de neutrófilos, estimado en una mediana de 1-2 días, (Seebach *et al*, 2005; Kimura *et al*, 2008), sin embargo otro estudio con un número de pacientes similar no encontró diferencias (Kollman *et al*, 2001). Un estudio del Center for International Blood and Marrow Research (CIBMTR), que incluía 232 centros, comparó un amplio grupo de pacientes sometidos a alo-TPH con incompatibilidad ABO (n = 995) con pacientes sometidos a alo-TPH ABO compatible (n = 2108), con un rango de edad de 1 a 69 años. La mayoría de ellos recibió un alo-TPH de médula ósea de donante familiar con acondicionamiento mieloablatoivo (AMA). Este trabajo reveló que la incompatibilidad ABO mayor genera un requerimiento transfusional de concentrados de hematíes más prolongado que el grupo ABO compatible (41 días vs. 21 días), así como un mayor tiempo hasta alcanzar el injerto de neutrófilos (21 días vs. 19 días) (Seebach *et al*, 2005). En este estudio se especula que en la incompatibilidad mayor las isoaglutininas del receptor se unirían a los antígenos ABO presentes en la membrana de neutrófilos y sus precursores, bien sea por expresión propia o por la absorción de dichos antígenos del plasma a la membrana, promoviendo así su eliminación. Sin embargo, la pérdida de progenitores hematopoyéticos durante la manipulación que se realiza en el injerto para retirar los glóbulos rojos en la incompatibilidad mayor podría contribuir al retraso en el injerto de neutrófilos y plaquetas (Rowley *et al*, 2011; Chang *et al*, 2009).

Un estudio del Japan Marrow Donor Program (JMDP), que incluía un gran número de pacientes (2729 pacientes con incompatibilidad ABO y 2820 ABO compatibles) con un rango de edad de 0 a 70 años, sometidos a alo-TPH de médula ósea de DNE con diferentes acondicionamientos, mostró resultados similares. Este estudio demostró que los pacientes con alo-TPH e incompatibilidad ABO mayor, pero

no en el caso de incompatibilidad menor ni bidireccional, mostraban retrasos estadísticamente significativos en el injerto de la serie roja, neutrófilos y plaquetas, con independencia del tipo de acondicionamiento. Además de la incompatibilidad ABO, el número de células infundidas y el grado de compatibilidad HLA afectaban de forma estadísticamente significativa a la recuperación de estas células sanguíneas (Kimura *et al*, 2008). Otro estudio de cohortes también encontró un injerto de neutrófilos más lento, aunque su análisis juntó a todos los pacientes con incompatibilidad ABO y los efectos específicos de la incompatibilidad mayor o menor no fueron analizados (Rožman *et al*, 2005). Sin embargo, un estudio del National Marrow Donor Program (NMDP), con 2860 pacientes con compatibilidad ABO y 4059 con incompatibilidad ABO, con un rango de edad de 1 a 66 años, sometidos a alo-TPH de médula ósea de DNE con diferentes acondicionamientos, no pudo encontrar diferencias significativas en el injerto de neutrófilos según la compatibilidad ABO (Kollman *et al*, 2001).

Referente al trasplante haploidéntico, el Acute Leukemia Working Party (ALWP) del European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) realizó recientemente un estudio con 837 pacientes que recibieron un alo-TPH de médula ósea o sangre periférica (522 ABO idénticos y 315 ABO incompatibles). Sus resultados mostraron una tasa menor de injerto de neutrófilos a los 100 días del trasplante con incompatibilidad ABO mayor comparado con los ABO idénticos (88% y 94,1%, respectivamente). Un análisis centrado en el tipo de fuente empleada demostró que la tasa de injerto no difería entre trasplantes ABO compatibles e incompatibles cuando se empleaba sangre periférica como fuente de progenitores, mientras que en los injertos de médula ósea la incompatibilidad ABO mayor estaba asociada a una tasa de injerto de neutrófilos menor (Canaani *et al*, 2017a).

En lo que respecta al injerto plaquetar, además del estudio del JMDP comentado con anterioridad, otros estudios de cohortes han reportado también un retraso en la recuperación de plaquetas asociado a la incompatibilidad ABO mayor y un incremento del requerimiento transfusional de plaquetas (Canals *et al*, 2004; Ramírez *et al*, 2010; Hefazi *et al*, 2015; Grube *et al*, 2016). Un meta-análisis de siete estudios de cohortes demostró resultados similares, aunque solo para receptores de DNE vs. donante emparentado (Kanda *et al*, 2009).

Cuando la fuente de progenitores es la sangre de cordón umbilical los resultados son inconsistentes, ya que, mientras algunos trabajos demostraron un retraso en la recuperación de plaquetas y un aumento del requerimiento transfusional en la incompatibilidad ABO mayor (Tomonari *et al*, 2007; Konuma *et al*, 2014), otros no

han podido hallar dicha relación (Solves *et al*, 2016; Kudek *et al*, 2015; Damodar *et al*, 2017). Ninguno de ellos ha demostrado asociación entre la incompatibilidad ABO y el retraso de injerto de neutrófilos.

En lo relativo a la serie roja, y pese a que el retraso del injerto de la misma en la incompatibilidad ABO mayor está bien establecido en diferentes estudios comentados previamente, existen algunos estudios con resultados diversos. Un trabajo con 414 pacientes de un único centro con alo-TPH ABO incompatible concluyó que el efecto del retraso del injerto de la serie roja en la incompatibilidad mayor ocurre únicamente cuando se utiliza médula ósea como fuente de progenitores, y no con sangre periférica o sangre de cordón umbilical. Esto podría deberse al tratamiento inmunosupresor intenso con el uso de MMF en estas dos modalidades de alo-TPH, lo que suprimiría la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B (Blin *et al*, 2010).

Un pequeño estudio en 40 pacientes pediátricos sometidos a un alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor no pudo demostrar ningún efecto de dicha incompatibilidad en el injerto eritroide. Sin embargo, demostró un retraso en el injerto mieloide, sin aumentar la tasa de infecciones, estancia hospitalaria o necesidades transfusionales (Helming *et al*, 2007). Sin embargo, otro estudio más reciente relativo a alo-TPH en pacientes pediátricos con de talasemia reveló un retraso en el injerto eritroide, tanto en la incompatibilidad ABO mayor como en la bidireccional (Atay *et al*, 2015).

El fallo de injerto constituye el extremo más grave de esta complicación, habiéndose demostrado una asociación entre el mismo y la incompatibilidad ABO mayor o bidireccional. En un estudio de 224 pacientes sometidos a alo-TPH de DNE de médula ósea o sangre periférica con AMA, 6 pacientes presentaron fallo de injerto, primario o secundario, demostrando el análisis multivariable una asociación entre el mismo, la incompatibilidad ABO mayor y la disparidad HLA (odds ratio 14,9 y 6,2 respectivamente). En los pacientes que presentaron tanto incompatibilidad mayor ABO como disparidad HLA, la incidencia del fallo de injerto fue del 20% (Remberger *et al*, 2007). No obstante, en el estudio del JMDF citado anteriormente se observó un aumento del riesgo de fallo de injerto secundario en el análisis univariable para cualquier tipo de incompatibilidad ABO que, sin embargo, no pudo confirmarse en el análisis multivariable (Kimura *et al*, 2008). En un pequeño estudio de 27 pacientes con mieloma múltiple sometidos a alo-TPS con AIR se reportó quimerismo mixto en el día +30 en 3 de 6 pacientes con incompatibilidad ABO mayor comparado con 2 pacientes

de 18 con injertos ABO compatibles; uno de los pacientes con incompatibilidad ABO mayor sufrió fallo de injerto (Badros *et al*, 2002). No obstante, existen estudios que, a diferencia de lo anteriormente citado, no encontraron mayor riesgo de fallo de injerto secundario en el trasplante con incompatibilidad ABO, postulando que existen factores adicionales que influirían en el mismo (Bensigner *et al*, 1981; Kim *et al*, 2005; Worel *et al*, 2003; Wang *et al*, 2010; Resnick *et al*, 2008).

### 1.3.2 Enfermedad injerto contra receptor

Ya que los antígenos del sistema ABO se encuentran distribuidos ampliamente por el organismo, no sólo en las células sanguíneas, sino también en estructuras y tejidos no hematopoyéticos como en células del endotelio y epitelios, algunos autores han postulado que las isoaglutininas del donante podrían jugar un papel en la patogénesis de la EICR al unirse a dichas células del receptor en la incompatibilidad ABO menor. Este daño, junto con la toxicidad del acondicionamiento, podría desencadenar una tormenta de citoquinas que catalizaría la EICR (Stussi *et al*, 2002). Otro posible mecanismo que podría relacionar la incompatibilidad ABO y la EICR es que las glicosiltransferasas A y B podrían actuar como antígenos menores de histocompatibilidad, lo que podría inducir una respuesta inmune en los linfocitos T (Eiz-Vesper *et al*, 2005).

Kimura *et al* reportaron una mayor incidencia de EICR agudo grave (grado III-IV) tanto en la incompatibilidad mayor como en la menor, pero no en la bidireccional (RR 1,11 y 1,09 respectivamente). La incidencia de EICR hepática fue mayor en la incompatibilidad menor, conjeturando que las células del tracto biliar podrían ser dañadas por las isoaglutininas del donante, incrementando así la incidencia y severidad de la EICR hepática (Kimura *et al*, 2008). En cambio, Seebach *et al* observaron EICR aguda hepática grave sólo en los receptores de alo-TPH con incompatibilidad ABO bidireccional (Seebach *et al*, 2005) y Hefazi *et al*, con 127 pacientes estudiados sometidos a alo-TPS con AIR, una mayor incidencia de EICR aguda de grado II-IV en la incompatibilidad mayor y bidireccional (Hefazi *et al*, 2015).

Por el contrario, un estudio de la ALWP del EBMT con 1013 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que recibieron mayoritariamente un alo-TSP de DNE con disparidad HLA (8/10 o 9/10) mostró una menor incidencia de EICR de grado II-IV en la incompatibilidad mayor (HR = 0,7) (Canaani *et al*, 2017b). Otro estudio con 174 trasplantes de médula ósea de hermano HLA idéntico también mostró un efecto

protector de la incompatibilidad mayor en la EICR aguda de grado II-IV, siendo la incidencia acumulada 39% en la incompatibilidad mayor, 54% en los ABO idénticos y 82% en la incompatibilidad menor (Bacigalupo *et al*, 1988). De forma parecida, un estudio de 121 alo-TPS con AIR, la tasa de EICR aguda fue mayor en la incompatibilidad ABO menor (25%), comparado con los ABO idénticos (20,5%) y la incompatibilidad mayor (15,4%), aunque sin alcanzar la significación estadística (Gutiérrez-Aguirre *et al*, 2013).

Un análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de EICR en 481 receptores de alo-TPH de médula ósea con depleción de células T, que no deberían contener linfocitos pasajeros, demostró un aumento en el riesgo relativo (RR) de EICR aguda de grado II-IV en los pacientes con dos o más disparidades con el donante en el sistema HLA y en la incompatibilidad ABO menor, aunque no en la incompatibilidad bidireccional ni en la mayor (Keever-Taylor *et al*, 2001). En la misma línea, otro estudio en 154 pacientes sometidos a alo-TPH de DNE evidenció un riesgo tres veces mayor de EICR aguda de grado II-IV en los trasplantados con incompatibilidad ABO menor (Ludajic *et al*, 2009). En un estudio con 1737 pacientes, este efecto nocivo de la incompatibilidad ABO menor fue sólo evidente en los injertos de médula ósea, pero no en los de sangre periférica (Logan *et al*, 2015). Otras publicaciones, sin embargo, no observaron ninguna influencia de la incompatibilidad ABO en el desarrollo de EICR agudo, incluyendo todas las que emplearon sangre de cordón (Mielcarek *et al*, 2000; Canals *et al*, 2004; Michallet *et al*, 2008; Watz *et al*, 2014; Konuma *et al*, 2014; Kudek *et al*, 2015; Solves *et al*, 2016; Damodar *et al*, 2017).

En lo referente al trasplante haploidéntico, el estudio retrospectivo del EBMT comentado previamente demostró en el análisis multivariable un incremento de EICR aguda de grado II-IV en la incompatibilidad bidireccional (HR = 2,38). Sin embargo, hallaron que este efecto sólo se observaba en la incompatibilidad ABO menor cuando la fuente empleada era la médula ósea (HR = 2,03) (Canaani *et al*, 2017a). En el mismo sentido, un estudio con 199 pacientes con anemia aplásica sometidos a alo-TPH haploidéntico evidenció un aumento en la incidencia acumulada de EICR aguda de grado III-IV en la incompatibilidad ABO menor (19,5% vs. 6,14% en los ABO compatibles), sin correlacionarse con el título de isoaglutininas (Ma *et al*, 2020).

En lo que respecta a la incidencia de EICR crónica, pocos trabajos han demostrado influencia de la incompatibilidad ABO. Un estudio con 601 pacientes trasplantados con AIR y alemtuzumab halló un incremento del riesgo de EICR crónica extensa tanto en la incompatibilidad ABO mayor como en la menor (HR = 1,7) (Brierley

*et al*, 2015). Por otra parte, el estudio del EBMT en trasplante haploidéntico previamente citado mostró un aumento de EICR crónica en los trasplantes ABO incompatibles, aunque esta asociación no pudo ser demostrada en el análisis multivariable (Canaani *et al*, 2017a). De forma similar, en otro estudio se observó una incidencia mayor de esta complicación en el contexto de la incompatibilidad ABO menor (35%), comparado con los ABO idénticos (30,8%) o con la incompatibilidad mayor (15,4%), aunque sin alcanzar la significación estadística (Gutiérrez-Aguirre *et al*, 2013).

### **1.3.3 Síndrome de obstrucción sinusoidal**

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) ha sido más comúnmente reportado en pacientes con injertos con incompatibilidad ABO menor por un mecanismo similar al descrito en el apartado anterior. Debido a que los antígenos eritrocitarios se encuentran en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, se ha sugerido que las isoaglutininas del donante podrían dañar los sinusoides contribuyendo al desarrollo de SOS (Lapierre *et al*, 2005). Sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de SOS en la incompatibilidad ABO menor (Ozkurt *et al*, 2009). Seleccionar donantes ABO compatibles está recomendado siempre que sea posible, especialmente en pacientes con otros factores que confieran un alto riesgo de desarrollar un SOS.

### **1.3.4 Recaída**

Ninguno de los principales estudios con un mayor número de pacientes, incluyendo casos con AIR, demostraron un efecto de la incompatibilidad ABO en el riesgo de recaída de la enfermedad hematológica maligna (Kimura *et al*, 2008; Seebach *et al*, 2005; Kollman *et al*, 2001; Michallet *et al*, 2008; Canaani *et al*, 2017a). Solo tres estudios han demostrado una cierta influencia en el riesgo de recaída, pero con resultados dispares. Así, Metha *et al* demostraron en el análisis univariable un menor riesgo de recaída en los pacientes con injertos ABO incompatibles tratados con AMA, pero en el análisis multivariable no demostró tener un valor pronóstico independiente (Metha *et al*, 2002). En la misma línea, otro estudio en 40 pacientes sometidos a alo-TPH con AIR concluyó que la probabilidad de recaída o progresión era de 76% en el grupo ABO idéntico comparado con el 25% en el grupo con incompatibilidad ABO, pero, debido al tamaño muestral, esta diferencia no fue

estadísticamente significativa (Worel *et al*, 2003). Por contra, otro estudio en 143 pacientes, tanto con AIR como con AMA, demostró en el análisis multivariable que la incompatibilidad ABO menor y bidireccional se asocia a una mayor tasa de recaída (46,5% frente al 20% del grupo ABO compatible y con incompatibilidad mayor), aunque no reportó específicamente una comparación entre estos grupos de pacientes y los ABO compatibles (Erker *et al*, 2005).

Algunos autores asumen que al utilizar regímenes de AIR, el efecto de injerto contra leucemia sería más evidente, con la consiguiente disparidad de resultados comparado con esquemas de AMA (Rowley *et al*, 2011; Worel *et al*, 2003).

### **1.3.5 Mortalidad relacionada con el trasplante**

Como ya se ha comentado previamente, el trasplante de injertos ABO incompatibles puede originar reacciones hemolíticas graves inmediatas o diferidas, provocando la muerte del paciente en el peor de los casos. Aparte de esta complicación, que puede ser evitada mediante acciones profilácticas en la mayoría de los casos, no se han demostrado efectos consistentes en la tasa de MRT. Tras la introducción de regímenes de AIR, algunos estudios han mostrado un aumento de mortalidad relacionada con trasplantes ABO incompatibles (Kimura *et al*, 2008; Logan *et al*, 2015). Del mismo modo, cuatro de los nueve trabajos que incluyeron únicamente pacientes sometidos a AIR encontraron resultados similares (Worel *et al*, 2003; Michallet *et al*, 2008; Resnick *et al*, 2008; Hefazi *et al*, 2015). Una posible explicación sería que en los AMA, al tratarse de esquemas con mayor toxicidad, podría quedar solapado este efecto (Rowley *et al*, 2011).

Un estudio de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), con 716 pacientes ABO compatibles y 392 ABO incompatibles sometidos a alo-TPH de diferentes fuentes con AIR, tanto de donante familiar como DNE, reportó un aumento de la MRT en el grupo con incompatibilidad ABO menor comparado con el grupo ABO compatible con una HR de 1,4 (Michallet *et al*, 2008). Por otra parte, el estudio del JMDF en pacientes con AMA y AIR demostró un aumento de la MRT, no sólo en el grupo con incompatibilidad ABO menor, sino también en el grupo con incompatibilidad mayor, con un RR de 1,08 y 1,12 respectivamente (Kimura *et al*, 2008). Por su parte, un estudio reciente en 1737 pacientes sometidos a alo-TPH mayoritariamente con AMA, demostró también un aumento de la MRT temprana en el grupo con incompatibilidad menor comparado con el ABO compatible (HR = 1,48)

(Logan *et al*, 2015). En el mismo trabajo, los autores analizaron los datos de dos estudios del CIBMTR (Luger *et al*, 2011; Ratanatharathorn *et al*, 2009), encontrando resultados contradictorios. Por una parte, en un grupo de 435 pacientes con linfoma sometidos a alo-TSP se constató un aumento de la MRT en los trasplantes con incompatibilidad ABO menor, sugiriendo que los riesgos atribuibles a esta forma de incompatibilidad ABO no serían exclusivos de los injertos de médula ósea. Por otro lado, en el segundo grupo, con 5197 pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico (SMD) sometidos a alo-TPH de médula ósea y sangre periférica con AMA y AIR, se evidenció una mayor MRT en el grupo con incompatibilidad ABO mayor y no en la incompatibilidad menor (Logan *et al*, 2015).

Otros estudios de cohortes han descrito un incremento en el riesgo de los pacientes con trasplantes con incompatibilidad ABO mayor, menor y bidireccional (Worel *et al*, 2003; Gutiérrez-Aguirre *et al*, 2013), aunque en otros, incluyendo AIR similares, no encontraron diferencias significativas (Kollman *et al*, 2001; Wang *et al*, 2010; Watz *et al*, 2014).

Como demuestra un estudio con 260 pacientes sometidos a alo-TPH de sangre periférica ABO incompatible, en donde los receptores de grupo A y AB con incompatibilidad menor presentaron mayor MRT, no sólo el tipo de incompatibilidad ABO podría influir en la mortalidad, sino también el grupo ABO del receptor podría jugar un papel (Grube *et al*, 2016).

### **1.3.6 Supervivencia global**

Debido a que la MRT impacta en la SG, no es de extrañar que se haya relacionado la incompatibilidad ABO con una menor tasa de supervivencia. El estudio del JMDP citado anteriormente puso de manifiesto una menor SG en el alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor comparado con los ABO compatibles (RR = 1,06) (Kimura *et al*, 2008), de forma similar a lo reportado en el estudio del CIBMTR (HR = 1,19) (Logan *et al*, 2015). Sin embargo, otros estudios encontraron una menor SG en los casos de incompatibilidad ABO menor (HR = 1,4) (Michallet *et al*, 2008), y otros han demostrado este efecto sólo en los injertos de médula ósea pero no en los de sangre periférica (HR = 1,56) (Logan *et al*, 2015).

Otros estudios de cohortes con menos pacientes estudiados, han demostrado resultados diversos. La mayoría de estudios no pudieron demostrar la influencia de la incompatibilidad ABO en la SG. Benjamin *et al* demostraron un descenso significativo

en la SG en los pacientes con injertos ABO incompatibles de médula ósea en los 100 primeros días postrasplante (Benjamin *et al*, 1999). El análisis multivariable reveló que dicho efecto era significativo tanto para la incompatibilidad menor como para la mayor solo en pacientes con LMA o SMD (Benjamin *et al*, 1999). Ante este hallazgo, se especuló que este efecto nocivo podría deberse a la transfusión de plaquetas con plasma ABO incompatible. La transferencia de isoaglutininas dirigidas frente a los antígenos ABO del receptor podría producir una activación macrofágica y del sistema de complemento mediada por anticuerpos, causando daño directo en el endotelio de los vasos de los órganos susceptibles, lo que exacerbaría la toxicidad relacionada con el acondicionamiento (Benjamin & Antin, 1999). A nuestro conocimiento, no hay estudios que analicen el efecto en la SG de la transfusión de plaquetas con plasma incompatible en el alo-TPH.

Stussi *et al* demostraron una menor SG sólo en la incompatibilidad bidireccional (Stussi *et al*, 2002). Por contra, un estudio en trasplantes de médula ósea demostró una mayor SG y supervivencia libre de enfermedad en la incompatibilidad ABO (Metha *et al*, 2002). En el trasplante haploidéntico, el estudio del EBMT comentado previamente encontró que la SG fue comparable en ambos grupos. Sin embargo, hallaron un descenso de la SG en pacientes con incompatibilidad ABO mayor en los trasplantes de médula ósea (HR = 1,82) (Canaani *et al*, 2017a). A nuestro entender, no hay estudios publicados que atribuyan la mortalidad a las complicaciones inmunohematológicas en la incompatibilidad ABO de forma específica.

**Tabla 2.** Características de los principales estudios sobre el impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante

Referencia	Compatibilidad ABO				Donante	Acondicionamiento	Profilaxis EICR	Fuente
	Idéntico	I. Menor	I. Mayor	I. Bid				
<b>Estudios basados en registros</b>								
<b>Canaani et al, 2017a (EBMT)</b>	522	150	127	38	Haplo	AMA/AIR	NR	MO/SP
<b>Canaani et al, 2017b (EBMT)</b>	349	241	215	71	DNE 8/10	AMA/AIR	varios	MO/SP
<b>Kimura et al, 2008 (JMDP)</b>	2820	1202	1384	143	DNE	AMA/AIR	ICN + MTX	MO
<b>Kollman et al, 2001 (NMDP)</b>	2860	1802	1670	587	DNE	AMA/AIR	varios	MO
<b>Logan et al, 2015 (CIBMTR)</b>	2608	1084	977	311	DF/DNE	AMA/AIR	ICN + MTX u otros	MO/SP
<b>Michallet et al, 2008 (SFGM-TC)</b>	716	205	187	NR	DF/DNE	AIR	ICN ± MTX o MMF + otros	MO/SP/SCU
<b>Seebach et al, 2005 (CIBMTR)</b>	2108	451	430	114	DF	AMA	ICN + MTX	MO
<b>Estudios de cohortes</b>								
<b>Bacigalupo et al, 1988</b>	124	27	23	0	DF	AMA	ICN o MTX o ICN + MoAb	MO
<b>Benjamin et al, 1999</b>	153	55	62	22	DF/DNE	AMA	ICN + MTX ± esteroides	MO
<b>Blin et al, 2010</b>	395	0	337	77	DF/DNE	AMA/AIR	ICN + MTX o MMF	MO/SP/SCU
<b>Canals et al, 2004</b>	52	15	8	2	DF	AIR	ICN + MTX	SP
<b>Damodar et al, 2017</b>	704	372	324	102	DF/DNE	AMA/AIR	ICN + MTX o MMF	MO/SP/SCU
<b>Erker et al, 2005</b>	79	32	21	11	DF/DNE	AMA/AIR	ICN + MTX	MO/SP
<b>Goldman, 2003</b>	84	29	35	5	DF/DNE	NR	NR	MO/SP
<b>Grube et al, 2016</b>	252	117	105	38	DF/DNE	AMA/AIR	NR	SP
<b>Gutiérrez-Aguirre et al, 2013</b>	88	20	13	0	DF	AIR	ICN + MTX	SP
<b>Hefazi et al, 2015</b>	80	21	26	NR	DF/DNE	AIR	ICN + MTX	SP
<b>Helming et al, 2007</b>	121	40	40	15	DF/DNE	AMA/AIR	ICN ± MTX o MMF	MO
<b>Kanda et al, 2009</b>	697	228	202	81	DF/DNE	AMA/AIR	ICN + otros	MO/SP

Referencia	Compatibilidad ABO				Donante	Acondicionamiento	Profilaxis EICR	Fuente
	Idéntico	I. Menor	I. Mayor	I. Bid				
<b>Keever-Taylor et al, 2001</b>	266	96	90	29	DF/DNE	AMA	ICN + esteroides + ATG	MO
<b>Kim et al, 2005</b>	49	15	20	5	DF	AMA/AIR	ICN ± MTX o MMF	SP
<b>Klump et al, 2006</b>	148	40	39	13	DF/DNE	AMA/AIR	ICN ± MTX o MMF	MO/SP
<b>Konuma et al, 2014</b>	55	58	47	31	DNE	AMA	ICN ± MTX	SCU
<b>Kudek et al, 2015</b>	93	80	72	23	DNE	AMA/AIR	ICN + MMF o esteroides	SCU
<b>Logan et al, 2015</b>	1053	297	309	78	DF/DNE	AMA/AIR	ICN ± MTX o MMF	MO/SP
<b>Ma et al, 2020</b>	114	47	38	0	Haplo	AIR	ICN + MTX + MMF	MO/SP
<b>Metha et al, 2002</b>	76	27	16 r	NR	DF	AMA	ICN ± MTX	MO
<b>Mielcarek et al, 2000</b>	960	299	314	103	DF/DNE	AMA	ICN + MTX	MO
<b>Ozkurt et al, 2009</b>	80	30	25	12	DF/DNE	AMA/AIR	NR	MO/SP
<b>Resnick et al, 2008</b>	127	38	56	NR	DF/DNE	AIR	ICN	MO/SP
<b>Rožman et al, 2005</b>	139	32	34	13	DF	NR	NR	MO
<b>Solves et al, 2016</b>	138	92	88	NR	DNE	AMA/AIR	ICN + MMF o esteroides	SCU
<b>Stussi et al, 2002</b>	361	98	86	17	DF/DNE	AMA/AIR	NR	MO/SP
<b>Tomonari et al, 2007</b>	27	29	21	18	DNE	AMA	ICN ± MTX	SCU
<b>Wang et al, 2010</b>	292	102	89	20	DF/DNE	AIR	ICN + MMF	MO/SP
<b>Watz et al, 2014</b>	145	66	95	NR	DF/DNE	AIR	ICN + MTX o MMF o sirólimus	MO/SP/SCU
<b>Worel et al, 2003</b>	21	9	8	2	DF/DNE	AIR	ICN + MMF	SP

I = incompatibilidad; Bid = bidireccional; EICR = enfermedad injerto contra receptor; DF = donante familiar; DNE = donante no emparentado; Haplo = haploidéntico; AMA = acondicionamiento mieloablatoivo; AIR = acondicionamiento de intensidad reducida; ICN = inhibidor de la calcineurina; MTX = metotrexato; MMF = micofenolato mofetilo; ATG = globulina antitimocito; MoAB = anticuerpo monoclonal; MO = médula ósea; SP = sangre periférica; SCU = sangre de cordón umbilical; NR = no reportado; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; JMDP = Japan Marrow Donor Program; NMDP = National Marrow Donor Program; CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Research; SFGM-TC = Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire.

**Tabla 3.** Impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante en los principales estudios

Referencia	Injerto		EICRa		EICRc	Recaída	MRT	SG
	PMN	Plaquetas	Grado II-IV	Grado III-IV				
<b>Estudios basados en registros</b>								
<b>Canaani et al, 2017a (EBMT)</b>	I. mayor	NR	I. menor/bid	NR	NS	NS	NS	I. mayor
<b>Canaani et al, 2017b (EBMT)</b>	NS	NR	I. mayor*	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Kimura et al, 2008 (JMDP)</b>	I. mayor	I. mayor	NR	I. mayor/menor	NR	NR	I. mayor/menor	I. mayor
<b>Kollman et al, 2001 (NMDP)</b>	NS	NR	NR	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Logan et al, 2015 (CIBMTR)</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	I. mayor	I. mayor
<b>Michallet et al, 2008 (SFGM-TC)</b>	NR	NR	NS	NR	NS	NR	I. menor	I. menor
<b>Seebach et al, 2005 (CIBMTR)</b>	I. mayor	NR	NS	I. bid	NS	NS	NS	NS
<b>Estudios de cohortes</b>								
<b>Bacigalupo et al, 1988</b>	NR	NR	I. menor	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Benjamin et al, 1999</b>	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	I. mayor
<b>Blin et al, 2010</b>	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NR	NS
<b>Canals et al, 2004</b>	NS	I. mayor	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Damodar et al, 2017</b>	NS	NS	NS	NR	NS	NR	NS	NS
<b>Erker et al, 2005</b>	NS	NS	NS	NS	NS	I. menor/bid	NR	I. menor/bid
<b>Goldman, 2003</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS
<b>Grube et al, 2016</b>	NS	I. mayor	NS	NS	NR	NS	I. menor	NS
<b>Gutiérrez-Aguirre et al, 2013</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS
<b>Hefazi et al, 2015</b>	NS	I. mayor	I. mayor	NR	NS	NS	I. mayor	I. mayor
<b>Helming et al, 2007</b>	NR	NR	NS	NR	NR	NS	NR	NS
<b>Kanda et al, 2009</b>	NS	I. bid	NR	NR	NR	NR	I. bid	I. menor

Referencia	Injerto		EICRa		EICRc	Recaída	MRT	SG
	PMN	Plaquetas	Grado II-IV	Grado III-IV				
<b>Keever-Taylor et al, 2001</b>	NR	NR	I. menor	NR	NS	NR	NR	NS
<b>Kim et al, 2005</b>	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS
<b>Klump et al, 2006</b>	NR	NR	NS	NR	NS	NR	NS	NS
<b>Konuma et al, 2014</b>	NS	I. mayor	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>Kudek et al, 2015</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NR	NS
<b>Logan et al, 2015</b>	NR	NR	I. menor	I. menor	NR	NS	I. menor	I. menor
<b>Ma et al, 2020</b>	NS	NS	NS	I. menor	NS	NR	NR	NS
<b>Metha et al, 2002</b>	NR	NR	NS	NR	NS	I. ABO*	I. ABO*	I. ABO*
<b>Mielcarek et al, 2000</b>	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS
<b>Ozkurt et al, 2009</b>	NS	NS	NS	I. menor	NR	NS	I. menor	I. menor
<b>Resnick et al, 2008</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	I. mayor/menor	NS
<b>Rožman et al, 2005</b>	I. ABO	NS	NS	NR	NS	NR	NS	NS
<b>Solves et al, 2016</b>	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS
<b>Stussi et al, 2002</b>	NS	NS	NS	I. bid	NR	NS	NR	I. bid
<b>Tomonari et al, 2007</b>	NS	I. mayor/bid	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Wang et al, 2010</b>	NR	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS
<b>Watz et al, 2014</b>	NR	NR	NS	NR	NS	NR	NS	NS
<b>Worel et al, 2003</b>	NS	NS	NS	NR	NS	NS	I. ABO	NS

I = incompatibilidad; Bid = bidireccional; EICR = enfermedad injerto contra receptor; a = agudo; c = crónico; PMN = polimorfonucleares; MRT = mortalidad relacionada con el trasplante; SG = supervivencia global; NS = no significativo; NR = no reportado; EBMT = European Society for Blood and Marrow Transplantation; JMDP = Japan Marrow Donor Program; NMDP = National Marrow Donor Program; CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Research; SFGM-TC = Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire.

\* Estudios en los que la incompatibilidad ABO muestra ser un factor protector.

## 1.4 Prevención, manejo y estrategia transfusional en el alo-TPH con incompatibilidad ABO

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias para evitar las complicaciones tanto agudas como diferidas en el alo-TPH con incompatibilidad ABO. Esquemáticamente, se basan en eliminar células o isoaglutininas incompatibles del injerto o del receptor mediante diferentes técnicas. La Tabla 4 resume las estrategias preventivas empleadas de forma rutinaria en los trasplantes con incompatibilidad ABO que se detallan a continuación.

### 1.4.1 Incompatibilidad mayor

La principal complicación en la incompatibilidad mayor es la hemólisis de los hematíes ABO incompatibles transfundidos y la posibilidad de producir una insuficiencia renal aguda e incluso la muerte. El riesgo de hemólisis aumenta en los injertos de médula ósea, ya que el volumen de glóbulos rojos del inóculo puede ser incluso mayor al de una unidad de hematíes.

Una estrategia para evitar la hemólisis masiva es la eliminación de hematíes del producto recolectado, mediante separación por hidroxietilalmidón o dextrano, o por concentración de células mononucleares con máquinas de aféresis (Tekgündüz & Özbek, 2016; Larghero *et al*, 2006). Sin embargo, estos procesos pueden producir la pérdida de progenitores hematopoyéticos y, por ello, algunos centros sólo los realizan si el receptor tiene un título alto de isoaglutininas contra los hematíes del donante (Rowley *et al*, 2011). Otra alternativa es disminuir las isoaglutininas del receptor mediante recambio plasmático, columnas de inmunoadsorción o infusión en el receptor de hematíes o de plasma secretor del mismo grupo sanguíneo del donante, lo cual ha demostrado disminuir el riesgo del desarrollo de APSR (Booth *et al*, 2013; Stussi *et al*, 2009). No existe consenso en la literatura sobre cuál de estos métodos es el mejor. Generalmente, se requiere la combinación de varios métodos, aunque el título de isoaglutininas suele repuntar.

En la incompatibilidad mayor ABO se deben monitorizar los parámetros de hemólisis aguda y diferida, así como evaluar periódicamente la posibilidad de desarrollar una APSR. El manejo de estas complicaciones se basa en el soporte transfusional con concentrados de hematíes. Dado que la incidencia de APSR es baja, y la remisión espontánea es frecuente, no se recomienda un tratamiento profiláctico sistemático (Aung *et al*, 2013). El tratamiento de esta complicación es controvertido.

Se han empleado diferentes estrategias que incluyen el uso de análogos de la eritropoyetina, corticoides, recambios plasmáticos, reducción de la inmunosupresión, infusión de linfocitos del donante, infusión de células CD34<sup>+</sup>, globulina antitimocítica (ATG), rituximab, bortezomib, eltrombopag y, más recientemente, daratumumab (Marco-Ayala *et al*, 2021).

Las guías de manejo transfusional suelen dividir el trasplante en tres fases: I) Pre-trasplante; II) Desde el acondicionamiento; y III) Desde el establecimiento del grupo hemático y sérico del donante y la desaparición de las isoaglutininas del receptor (Booth *et al*, 2013). La selección apropiada de los componentes sanguíneos en la fase II para este tipo de pacientes se detalla en la Tabla 5. En general, se deben transfundir concentrados de hematíes del grupo O, al menos hasta que las isoaglutininas del paciente se vuelvan indetectables, momento en el que se podrían transfundir concentrados de hematíes del grupo del donante. La selección de plaquetas puede resultar difícil ya que también expresan en su superficie antígenos ABO, por lo que deben tenerse en cuenta tanto las isoaglutininas del receptor como las de la célula *stem* del donante. Por una parte, es recomendable no transfundir plaquetas u otros componentes sanguíneos que contengan plasma con isoaglutininas dirigidas frente al grupo ABO del donante. Por otro lado, es preferible el empleo de plaquetas compatibles con el receptor, ya que se asocian a un mayor rendimiento transfusional (Klumpp *et al*, 1996). Debido a que el volumen de plasma del donante en los *pools* de plaquetas suspendidas en solución aditiva es tan sólo del 35% y, por tanto, no debería producir hemólisis, en general, el lavado o la depleción de plasma de estos componentes no se suele realizar (Petz, 2005; Cohn, 2015). No obstante, hasta donde sabemos, nunca ha sido estudiado el impacto que supondría la transferencia pasiva de estas isoaglutininas dirigidas contra antígenos ABO del donante en términos de retraso del injerto y pronóstico de estos pacientes.

### **1.4.2 Incompatibilidad menor**

La reducción de plasma del injerto es una estrategia frecuentemente usada para disminuir la cantidad de isoaglutininas del donante, especialmente en los inóculos de médula ósea, donde el volumen total suele ser mayor de 700 ml. Sin embargo, existe riesgo de perder células progenitoras, por lo que algunos autores plantean realizar este procedimiento cuando el título de isoaglutininas del donante es mayor de 1:125. No obstante, muchos centros lo llevan a cabo en todos los alo-TPH de médula

ósea debido al elevado volumen extraído, y no sólo en los casos de incompatibilidad ABO. Generalmente se emplean separadores automatizados, con lo que se consigue una reducción de volumen y de glóbulos rojos mayor del 90% y una recuperación de CD34<sup>+</sup> mayor del 80% (Guttridge *et al*, 2016). Esta manipulación no disminuye la cantidad de linfocitos B del injerto y, por tanto, no afecta a la incidencia del síndrome del linfocito pasajero. Los progenitores hematopoyéticos recogidos mediante sistemas de aféresis se encuentran ya deplecionados de plasma y hematíes (Gajewski *et al*, 2008).

Otra estrategia que se ha empleado con éxito es el recambio de hematíes del receptor por hematíes del grupo O mediante separadores celulares. Sin embargo, la hemólisis por transferencia pasiva de isoaglutininas es una complicación rara y fácilmente prevenible con la reducción de plasma del injerto. Por tanto, no es adecuado someter a esta terapia tan exhaustiva a los receptores de forma rutinaria, ya que, además, se asocia a una cantidad elevada de hematíes remanentes del receptor (Petz, 2005). No obstante, otros autores recomiendan esta estrategia profiláctica, especialmente en alo-TSP con profilaxis de la EICR sin MTX (Worel *et al*, 2007).

En la incompatibilidad menor ABO, se debe realizar una monitorización rutinaria de parámetros de hemólisis y de isoaglutininas del donante, especialmente entre los días 3 y 15 postrasplante, momento en el que el síndrome del linfocito pasajero es más frecuente. Normalmente, se detecta ante signos de hemólisis, una prueba de Coombs directa positiva y un título significativo de isoaglutininas del donante en el suero y en el eluido de los hematíes. En la mayoría de los casos, el manejo se realiza con soporte transfusional de glóbulos rojos compatibles con el donante, con el uso empírico de corticoesteroides, evitando la transfusión de componentes sanguíneos con plasma ABO incompatible y manteniendo una adecuada perfusión renal. En casos de hemólisis masiva, se puede considerar el recambio de hematíes del receptor, positivos para el antígeno A o B, por hematíes del grupo O, lo que podría ser una maniobra efectiva para la prevención del fracaso renal en algunos pacientes. El recambio plasmático también debería disminuir la concentración del título de la isoaglutinina en cuestión (Tekgündüz & Özbek, 2016). Se ha empleado rituximab con éxito en un paciente con hemólisis masiva por síndrome de linfocito pasajero (Lee *et al*, 2008).

Generalmente, la transfusión de hematíes del grupo O desde el inicio del acondicionamiento resulta más práctica. Los concentrados de hematíes contienen cierta cantidad de plasma con isoaglutininas del donante, aunque la hemólisis por este

motivo es rara y no justifica su lavado sistemático. En cuanto a las plaquetas y otros componentes sanguíneos que contienen plasma, se suele preferir la transfusión de componentes del mismo grupo del receptor para evitar la transferencia de isoaglutininas, aunque, tal y como se ha comentado previamente, su repercusión se considera mínima. Una vez que el receptor se convierte al grupo ABO del donante, se prefiere la transfusión de plaquetas del grupo de este último, ya que rendimiento transfusional es mayor (Petz, 2005).

**Tabla 4.** Estrategias preventivas en el alo-TPH con incompatibilidad ABO

Incompatibilidad ABO	Manipulación del injerto	Aféresis terapéutica
<b>Mayor</b> Isoaglutininas anti-donante del receptor $\geq 1:32$	<b>SP:</b> <20 ml de GR: no manipulación $\geq 20$ ml de GR: depleción de GR <b>MO:</b> Depleción de GR	Recambio plasmático con plasma AB o albúmina
<b>Mayor</b> Isoaglutininas anti-donante del receptor $\leq 1:16$	<b>SP:</b> no manipulación <b>MO:</b> contemplar la depleción de GR	
<b>Menor</b> Isoaglutininas anti-receptor del donante $\geq 1:256$	<b>SP y MO:</b> depleción de plasma	Recambio de GR con GR grupo O (experimental)
<b>Menor</b> Isoaglutininas anti-receptor del donante $\leq 1:128$	<b>SP:</b> no manipulación <b>MO:</b> contemplar la depleción de plasma	
<b>Bidireccional</b>	Depleción de GR y plasma si isoaglutininas anti-receptor $\geq 1:128$	

SP = sangre periférica; MO = médula ósea; GR = glóbulos rojos

**Tabla 5.** Estrategia transfusional durante la fase II del trasplante

Incompatibilidad ABO	Receptor	Donante	CH	CP y plasma
<b>Mayor</b>	O	A	O	A, AB
	O	B	O	B, AB
	O	AB	O	AB
	A	AB	A, O	AB
	B	AB	B, O	AB
<b>Menor</b>	A	O	O	A, AB
	B	O	O	B, AB
	AB	O	O	AB
	AB	A	A, O	AB
	AB	B	B, O	AB
<b>Bidireccional</b>	A	B	O	AB
	B	A	O	AB

CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas

En definitiva, aunque la incompatibilidad ABO no supone un impedimento para la realización de un alo-TPH, dicha incompatibilidad se asocia a un aumento de la morbilidad. El conocimiento de la incidencia, cronología, factores de riesgo y pronóstico de las distintas complicaciones inmunohematológicas en el alo-TPH es crucial para planificar las oportunas estrategias profilácticas, diagnósticas y terapéuticas. Además, el impacto que supone la incompatibilidad ABO en el pronóstico de estos pacientes es controvertido, ya que los datos reportados en la literatura son a veces contradictorios e inconsistentes. Por este motivo, en la presente tesis se pretende revisar las complicaciones asociadas a la incompatibilidad ABO en una larga serie de pacientes sometidos a un alo-TPH en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.



## **2 HIPÓTESIS**



La incompatibilidad ABO entre donante y receptor no supone un impedimento en la realización de un alo-TPH. Sin embargo, se ha relacionado, aunque de forma inconsistente, con peores resultados del trasplante, como retraso en el injerto, aumento en la incidencia de EICR aguda y crónica, así como una mayor tasa de recaída y mortalidad. Además, se ha asociado a un aumento de eventos inmunohematológicos y de requerimientos transfusionales. El conocimiento detallado de estos eventos y de los requerimientos de los distintos componentes transfusionales según el grado de compatibilidad ABO, así como su impacto en los resultados de las distintas modalidades de alo-TPH, es crucial para la optimización de la estrategia transfusional en el paciente individual sometido a un trasplante.



### **3 OBJETIVOS**



El objetivo general de la tesis es realizar un análisis del requerimiento transfusional y de los aspectos inmunohematológicos más relevantes en una amplia serie de pacientes sometidos a alo-TPH de diferentes modalidades en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, que pueda servir a los Servicios Transfusionales en una predicción más precisa de sus necesidades y contribuir a la mejora en el manejo de estos pacientes. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar el impacto de la incompatibilidad ABO en los resultados del trasplante, especialmente en la tasa y velocidad del injerto mieloide y plaquetar, en la EICR aguda y crónica, así como en la recaída, MRT y supervivencia.
2. Analizar las variables que influyen en la independencia y en los requerimientos transfusionales, especialmente el tipo de trasplante y la incompatibilidad ABO.
3. Determinar el impacto en la mortalidad de la transfusión de hematíes, plaquetas totales y plaquetas serológicamente incompatibles frente al donante o al receptor.
4. Determinar la incidencia, características y distribución de las complicaciones inmunohematológicas observadas en una amplia serie de pacientes sometidos a alo-TPH en una sola institución.



## **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1 Pacientes**

Se incluyeron en el estudio 602 pacientes adultos con enfermedades hematológicas malignas en los que consecutivamente se realizó un alo-TPH entre enero de 2009 y diciembre de 2018 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

#### **4.2 Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron los pacientes que reunían los siguientes criterios:

1. Edad igual o superior a 14 años en el momento del trasplante.
2. Diagnóstico de enfermedad hematológica maligna.
3. Sometidos a un primer alo-TPH de donante familiar o no emparentado y de sangre periférica, médula ósea o SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos.
4. Firma de un consentimiento informado por escrito que fue redactado de acuerdo a las normas éticas requeridas por la declaración de Helsinki.

Los diferentes protocolos fueron aprobados por el comité ético del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

#### **4.3 Procedimientos del TPH**

##### ***Indicación y elección del tipo de TPH***

La indicación definitiva del TPH y la elección de la modalidad de trasplante, así como de la fuente de progenitores hematopoyéticos y la intensidad del acondicionamiento se decidieron colegiadamente en una sesión específica semanal del Servicio de Hematología concebida para este fin. En líneas generales, la elección del donante dependió de la disponibilidad de un hermano HLA idéntico y, en su defecto, de un DNE o de un donante alternativo, en función de la urgencia requerida para la realización del procedimiento.

### 4.3.1 Tipificación HLA de los pacientes y de los donantes

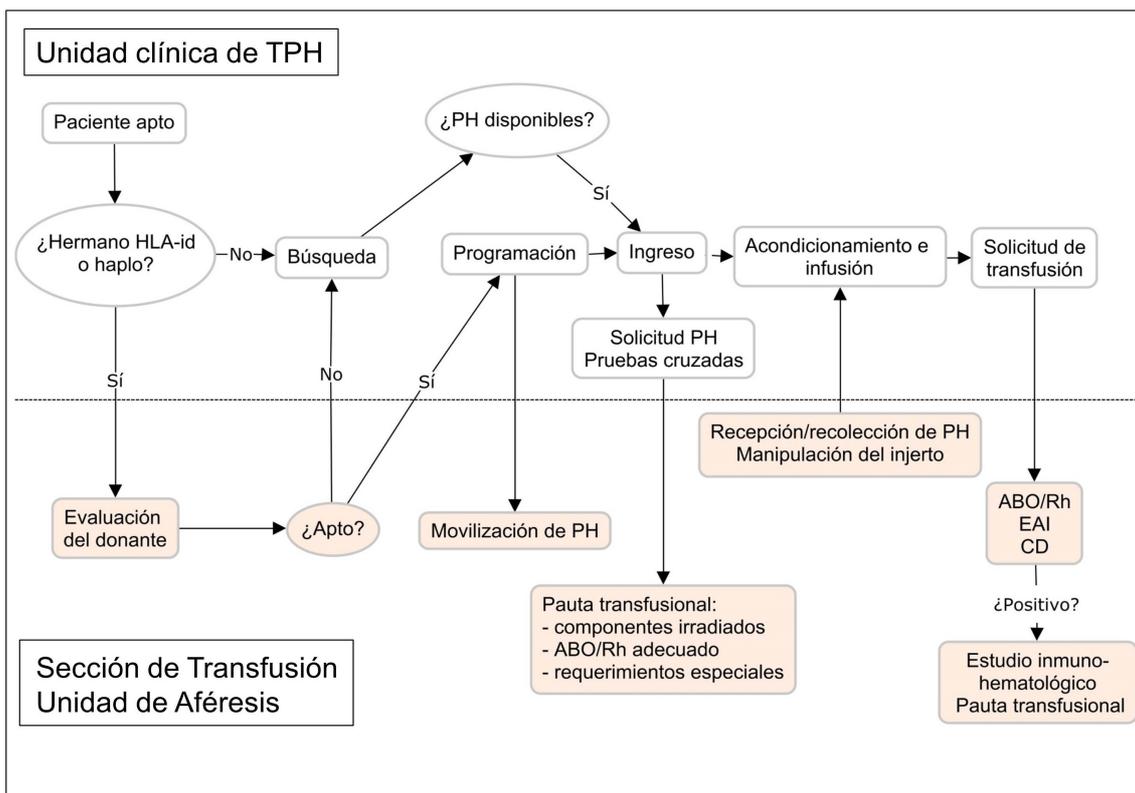
La tipificación HLA de los pacientes, así como la de los donantes y la de las unidades de SCU se realizó por técnicas de biología molecular y fue siempre confirmada en el laboratorio de histocompatibilidad del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. El genotipado HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 y -DPB1 por baja o alta resolución fue hecho por una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) diferente según el momento histórico. Se emplearon como técnicas de alta y baja resolución la PCR con cebadores específicos de secuencia (SSP-PCR) (Olerup & Zetterquist, 1992) y la PCR e hibridación reversa con sondas de oligonucleótidos específicos de secuencia (SSO-PCR) (Buyse *et al*, 1993). Se emplearon como técnicas exclusivamente de alta resolución el tipaje basado en la secuenciación (PCR-SBT) (Santamaria *et al*, 1993) y la secuenciación masiva (NGS) (Holcomb *et al*, 2011).

### 4.3.2 Recolección y procesamiento de progenitores hematopoyéticos

Durante el proceso de búsqueda de progenitores hematopoyéticos, se solicitó la evaluación de los donantes a la Unidad de Aféresis si el paciente disponía de un familiar compatible, o en caso contrario, un familiar haploidéntico. En los casos en los que el donante se consideró apto para la donación, el facultativo responsable del Programa de alo-TPH se coordinó con el responsable de la Unidad de Aféresis para programar la recolección de los progenitores hematopoyéticos, indicando la fuente y la celularidad requerida. En el caso de alo-TSP, se movilizó a los donantes con G-CSF subcutáneo (Filgrastim) a una dosis de 10 µg/kg/día durante 5 días. Los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica se recolectaron con máquinas de aféresis COBE Spectra® y Spectra Optia® (Terumo BCT®, Lakewood, CO, USA). La extracción de médula ósea se realizó mediante punciones repetidas en ambas crestas ilíacas posteriores, bajo anestesia general y en condiciones de esterilidad en un quirófano.

Todas las cosechas de progenitores hematopoyéticos de médula ósea con incompatibilidad ABO mayor fueron sometidos a una depleción de hematíes de manera manual con hidroxietilalmidón o, más recientemente, de forma automatizada con máquinas de aféresis COBE Spectra® y Spectra Optia® (Terumo BCT®, Lakewood, CO, USA). Los progenitores hematopoyéticos de médula ósea con incompatibilidad ABO menor fueron desplasmatisados si el volumen de plasma era  $\geq 10$  ml/kg de peso del receptor o si el título de isoaglutininas del producto era  $\geq 1:256$ . En el caso de progenitores de médula ósea con incompatibilidad bidireccional se llevaron a cabo

ambos procedimientos. Ningún injerto de sangre periférica fue manipulado con el fin de reducir hematíes o plasma. Ningún receptor fue sometido a procesos de reducción de isoaglutininas o hematíes. En la Figura 1 se muestra mediante un diagrama de flujo la relación entre la Unidad clínica de TPH y la Sección de Transfusión y la Unidad de Aféresis.



PH = progenitores hematopoyéticos; CD = Coombs directo; EAI = escrutinio de anticuerpos irregulares; HLA-id = HLA idéntico; haplo = haploidentico.

**Figura 1.** Relación entre la Unidad clínica y la Sección de Transfusión

### 4.3.3 Regímenes de acondicionamiento

El tratamiento de acondicionamiento fue elegido de acuerdo con los protocolos institucionales, en función del tipo de alo-TPH, la edad del paciente, las comorbilidades y la enfermedad subyacente. Esquemáticamente, los regímenes de acondicionamiento fueron mieloablativos, con una intensidad convencional, o de intensidad reducida. La intensidad del régimen de acondicionamiento dependió de la enfermedad, la edad, el estado funcional y las comorbilidades del paciente, de acuerdo con los protocolos vigentes. Los regímenes de acondicionamiento para los pacientes sometidos a TSCU, TPH haploidentico y de DNE han sido previamente descritos en detalle (Sanz *et al*,

2001; 2013b; 2015) y consistieron en una combinación de tiotepa, busulfán, ciclofosfamida o fludarabina y ATG. Para los alo-TPH de hermano HLA idéntico los pacientes recibieron busulfán combinado con fludarabina (de Lima *et al*, 2004; Martino *et al*, 2001) o ciclofosfamida (Tutschka *et al*, 1987), busulfán combinado con fludarabina y tiotepa (Montoro *et al*, 2020), o melfalán combinado con fludarabina (Martino *et al*, 2001).

#### 4.3.4 Manejo clínico de la EICR

Para la prevención de la EICR, la profilaxis fue distinta según el tipo de TPH realizado (Tabla 6). Los pacientes sometidos a alo-TPH de hermano HLA idéntico recibieron CsA combinada con MTX (días +1, +3 y +6). A los pacientes que recibieron un alo-TPH de DNE idéntico se les administró una combinación de CsA, MTX y ATG. Los pacientes sometidos a TSCU recibieron CsA combinada con prednisona o MMF. Los pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico recibieron, o bien una depleción T *ex vivo* mediante selección CD34<sup>+</sup> sin profilaxis farmacológicas, o una combinación de ciclofosfamida postrasplante (CY-PT) con CsA y MMF. A partir de enero de 2017 se unificaron los esquemas de profilaxis y se empleó una combinación de CY-PT, MMF y sirólimus. Esta estrategia se aplicó de manera generalizada en todos los alo-TPH, independientemente de su intensidad y del parentesco, excepto en los TSCU (Montoro *et al*, 2020).

Los pacientes que desarrollaron EICR aguda recibieron dosis altas de metilprednisolona como terapia inicial (2 mg/kg/día a 20 mg/kg/día), usándose ATG en los casos refractarios a corticoesteroides. La EICR crónica se trató con prednisona (1 mg/kg/día). Los detalles de la dosis y la secuencia han sido previamente descritos en detalle en diversas publicaciones de nuestro grupo (Sanz *et al*, 2001; 2012; 2013a).

**Tabla 6.** Profilaxis, monitorización y tratamiento actual de la EICR

Manejo de la EICR	Dosis y esquemas utilizados
Medidas de profilaxis	<b>TPH hermano HLA idéntico</b>
	• CsA + MTX (+1, +3, +6)
	<b>TPH DNE HLA idéntico:</b>
	• CsA + MTX + ATG
	<b>TSCU:</b>
	• CsA (-1 a +90 y suspensión progresiva) + MMF o prednisona

Manejo de la EICR	Dosis y esquemas utilizados
	<p><b>TPH haploidéntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción T <i>ex vivo</i></li> <li>• CY-PT (+3, +4) + CsA + MMF</li> </ul>
	<p><b>Profilaxis uniforme, desde 2017:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CY-PT (+3, +4) + sirólimus + MMF</li> </ul>
Medidas de tratamiento	<p><b>Metilprednisolona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primera línea: 2 mg/kg/día</li> <li>• Segunda línea: ATG 1,25 mg/kg/día, a días alternos, 5-10 dosis</li> <li>• Evaluar respuesta al 3º y 7º días → <b>si progresión a los 3 días o ausencia de respuesta a los 7 días → 2ª línea</b></li> </ul>

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexate; ATG = globulina antitimocítica; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante; MMF = micofenolato mofetilo.

#### 4.3.5 Cuidados de soporte

Las medidas de soporte siguieron las pautas institucionales descritas anteriormente (Sanz *et al*, 2015). Todos los pacientes fueron hospitalizados en habitaciones individuales con aire a presión positiva y filtros HEPA (*high-efficiency particulate air*) en régimen de aislamiento invertido.

Como profilaxis antifúngica se usó un azol (voriconazol o posaconazol) durante 6 meses después del TSCU, del alo-TPH de DNE y del TPH haploidéntico, y mientras se usaban esteroides para el tratamiento de la EICR en el alo-TPH de hermano HLA idéntico. La profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* consistió en administrar cotrimoxazol dos días a la semana, que se mantuvo durante un mínimo de un año o hasta que se suspendió el tratamiento inmunosupresor. En caso de que el cotrimoxazol estuviese contraindicado, se empleó pentamidina inhalada. Los pacientes seropositivos al CMV recibieron profilaxis, ya fuese con ganciclovir intravenoso o con valganciclovir oral. Cuando se detectó una PCR positiva para CMV se inició una terapia anticipada de primera línea con ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día o valganciclovir oral 900 mg dos veces al día. Desde enero de 2017, ningún paciente recibió profilaxis universal frente al CMV y se aplicó únicamente la estrategia de terapia anticipada, excepto en los pacientes que recibieron un TSCU o ATG.

Todas estas medidas preventivas y terapéuticas se muestran en varias tablas a continuación (Tabla 7, Tabla 8 y Tabla 9). Debido a la heterogeneidad de la serie en el tiempo, en la enfermedad de base y en la fuente de progenitores hematopoyéticos, las medidas de soporte utilizadas variaron en función del momento histórico y de los protocolos vigentes en cada momento.

Tabla 7. Medidas de profilaxis de las infecciones

Profilaxis	Fármacos y dosis utilizadas
Antibacteriana	<b>Ciprofloxacino</b> 500 mg/12 h vo desde el inicio de acondicionamiento hasta PMN > 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o hasta el inicio de antibioterapia iv.
Antifúngica	<b>Fluconazol</b> 100 mg/día vo o iv desde el inicio del acondicionamiento hasta el día 0; seguido de azol con cobertura hongo filamentoso ( <b>Voriconazol</b> 100-200 mg/12 h o <b>posaconazol</b> 300 mg/día vo o iv) desde el día +1 hasta el injerto (3 días con PMN > 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L) o inicio de antifúngicos iv.  <b>Voriconazol</b> 200 mg/12 h vo o <b>posaconazol</b> 300 mg/día vo desde el injerto y/o alta hasta el día +100, y/o si el paciente recibe más de 10 mg/día de prednisona como tratamiento de EICR.
Antiviral (CMV)	<b>Receptor CMV negativo:</b> <b>Aciclovir</b> 250 mg/m <sup>2</sup> /12 h iv desde el día -5 hasta el día +30; 400 mg/8 h vo desde el día +30 hasta el día +180. <b>Receptor CMV positivo*:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Alo-TPH emparentado HLA idéntico:</b> <b>Aciclovir</b> 400 mg/m<sup>2</sup>/12 h iv desde el día -5 hasta PMN &gt; 1 x 10<sup>9</sup>/L 3 días consecutivos. <b>Valganciclovir</b> 900 mg/día vo 3 veces a la semana desde el prendimiento hasta el día +90. Aciclovir 400mg/8 h vo desde el día +90 hasta el día +180.</li> <li><b>Alo-TPH no emparentado o no HLA idéntico:</b> <b>Aciclovir</b> 500 mg/m<sup>2</sup>/8 h iv desde el día -5 hasta PMN &gt; 1 x 10<sup>9</sup>/L 3 días consecutivos. <b>Valganciclovir</b> 900 mg/día vo hasta el día +180.</li> </ul>
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<b>Cotrimoxazol</b> 160/800 mg/12 h desde el ingreso hasta el día -2. Reiniciar a misma dosis 2 días por semana, desde PMN > 1 x 10 <sup>9</sup> /L 3 días consecutivos hasta un año postrasplante, o hasta que la cifra de linfocitos CD4 <sup>+</sup> sea >0,4 x 10 <sup>9</sup> /L, o hasta 3 meses después de retirar la inmunosupresión si esto ocurre más tarde. Ácido fólico 1 capsula dos días por semana.
<i>M. tuberculosis</i>	Realizar la prueba de la tuberculina (Mantoux) o quantiferón antes del TPH. Si Mantoux ≥5 mm de diámetro o quantiferón positivo: <b>Isoniazida</b> (Cemidon-B6 300 mg) 300 mg/día durante 9 meses.

TPH=trasplante de progenitores hematopoyéticos; PMN=neutrófilos; EICR=enfermedad injerto contra receptor; CMV=citomegalovirus; vo=vía oral; iv=intravenoso.

\* Desde enero de 2017 no se realiza profilaxis universal.

**Tabla 8.** Monitorización de las infecciones

Monitorización	Estrategia
<i>Aspergillus</i> *	<b>Antígeno de galactomano: 2 veces por semana</b> si el paciente está ingresado; <b>1 vez por semana</b> si paciente ambulatorio pero neutropénico o con >20 mg/día de corticoides por EICR crónico.
CMV	<p>En ambos, receptor negativo y positivo, monitorizar con <b>PCR CMV</b> en sangre <b>2 veces por semana</b> desde el día +7 al día +120; desde el día +120 al día +180 <b>semanalmente</b> si hay EICR y <b>quincenalmente</b> si no hay EICR.</p> <p><b>Si PCR positiva</b> (al menos 2 determinaciones entre 500 y 2500 copias o al menos 1 determinación con más de 2500 copias): iniciar <b>tratamiento precoz de CMV con valganciclovir</b> 900 mg/12 h vo.</p> <p><b>Si síntomas</b> atribuibles a enfermedad por CMV (disnea y/o neumonía; gastroenteritis; retinitis o encefalitis; pancitopenia y fiebre; cistitis), solicitar PCR CMV en sangre y pruebas diagnósticas correspondientes (Radiografía y/o TC de tórax y/o BAL con cultivo Shell-vial y PCR; endoscopia y biopsia intestinal con cultivo Shell-vial y PCR; oftalmoscopia, RMN cerebral y/o punción lumbar/humor acuoso con Shell-vial y PCR; aspirado medular con Shell-vial y PCR; orina con Shell-vial).</p>
VEB	<b>1 vez a la semana</b> desde el día +7 hasta el día +100, <b>cada 2 semanas</b> hasta el día +180 y <b>mensualmente</b> hasta el primer año. Si reactivación VEB, se solicitó TC de cuerpo entero junto con el resto de pruebas diagnósticas correspondientes según la clínica, con el objetivo de demostrar la proliferación linfoide mediante histología.

EICR=enfermedad injerto contra receptor; CMV=citomegalovirus; BAL=lavado broncoalveolar; VEB=virus de Epstein Barr; vo=vía oral.\* Desde enero de 2017 no se monitoriza.

**Tabla 9.** Otras medidas de soporte

Medida de soporte	Fármacos y dosis utilizadas
Indicaciones de G-CSF	Filgrastim desde el día +7 hasta PMN >1 x 10 <sup>9</sup> /L 3 días consecutivos o leucocitos >10 x 10 <sup>9</sup> /L un solo día.
	Dosis: si superficie corporal <1,8 m <sup>2</sup> : Filgrastim 300 µg/día sc; si superficie corporal ≥1,8 m <sup>2</sup> : Filgrastim 480 µg/día sc.
	Administrar G-CSF a demanda en la fase post-injerto para mantener PMN >1-1,5 x 10 <sup>9</sup> /L (sobre todo si infección previa o concomitante).
	Administrar G-CSF si PMN <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L por toxicidad de valganciclovir o ganciclovir. Si PMN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L: suspender valganciclovir o ganciclovir. Administrar foscarnet si toxicidad medular limitante que impida tratamiento precoz o de enfermedad por CMV con valganciclovir o ganciclovir.
Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos	<b>Granisetron</b> : 3 mg/día iv <b>solo los días en los que se administra la quimioterapia</b> (se pueden dar hasta 6 mg/día si es necesario). Luego suspender. <b>Lorazepam</b> 1 mg/8 h vo como adyuvante si quimioterapia de alto poder emetógeno. Si a pesar de esta pauta no se controlan los vómitos, se añadirá al tratamiento dexametasona 4 mg iv antes de la quimioterapia pudiendo repetirse la dosis hasta un total de 4 mg/6 h).

G-CSF = factores de crecimiento de colonias de granulocitos; PMN = neutrófilos; CMV = citomegalovirus; sc = subcutáneo; vo = vía oral; iv = intravenoso.

#### 4.3.6 Política transfusional

El facultativo responsable de la Sección de Transfusión del Servicio de Hematología fue el encargado de revisar las indicaciones de la transfusión de los componentes sanguíneos solicitados, así como el grado de urgencia y la pauta transfusional. El Sistema de Información de Laboratorio empleado en la gestión de los servicios de transfusión fue el e-Delphyn BB<sup>®</sup> (Hemasoft Software SL<sup>®</sup>, Madrid, Spain).

Se transfundieron concentrados de hematíes si los niveles de hemoglobina de los pacientes eran menores a 80 g/dL o cuando la anemia era sintomática clínicamente o mal tolerada por complicaciones respiratorias o cardiovasculares concomitantes. Se transfundieron concentrados de plaquetas profilácticamente con niveles por debajo de  $20 \times 10^9/L$  y terapéuticamente ante hemorragia activa. Las plaquetas transfundidas fueron, o bien *pool*es obtenidos de la capa leucoplaquetar de cuatro donantes, o bien plaquetas obtenidas mediante aféresis de un solo donante, tras ser almacenadas en solución aditiva en ambos casos. Se transfundió plasma fresco congelado (PFC), fotoinactivado con azul de metileno o cuarentenado, como profilaxis de procedimientos invasivos en pacientes con alteración de los tiempos de la coagulación y de forma terapéutica ante hemorragias masivas. Todos los componentes fueron desleucocitados mediante filtración e irradiados con una dosis de 25-40 Gy.

La elección de componentes sanguíneos se realizó teniendo en cuenta la compatibilidad ABO y Rh entre el donante y el receptor (Booth *et al*, 2013). En los alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor, se eligieron preferentemente concentrados de hematíes de grupo del receptor y plaquetas y plasma del grupo del donante. En los alo-TPH con incompatibilidad ABO menor, se seleccionaron preferentemente concentrados de hematíes del grupo del donante y plaquetas y plasma del grupo del receptor. En los alo-TPH con incompatibilidad ABO bidireccional se eligieron concentrados de hematíes del grupo O y plaquetas y plasma del grupo AB. Esta estrategia se mantuvo al menos hasta el cambio de grupo del paciente, esperando unos meses hasta descartar recidivas tempranas. No se realizaron modificaciones de los componentes sanguíneos tales como lavado o depleción de plasma. Desde el año 2017 se cambió la estrategia transfusional de plaquetas, priorizando la transfusión de plaquetas ABO compatibles con el donante y con el receptor.

Las plaquetas transfundidas se clasificaron teniendo en cuenta el grupo ABO tanto de donante como de receptor de la siguiente forma:

- ABO idénticas: plaquetas del mismo grupo del donante y receptor en alo-TPH ABO idénticos.
- ABO compatibles: plaquetas de grupo compatible con donante y receptor y que poseen plasma incompatible dirigido frente a alguno de ellos.
- Plasma compatibles: plaquetas con plasma compatible frente a donante y receptor y que poseen grupo ABO incompatible frente a alguno de ellos.
- ABO y plasma incompatibles: plaquetas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores.

Se realizaron como pruebas de compatibilidad el escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI), grupo ABO/Rh y la prueba de Coombs directa en el donante y en el receptor antes del trasplante, así como en cada muestra pretransfusional de receptor durante el periodo postrasplante y en todos los pacientes con sospecha clínica de anemia hemolítica. En casos seleccionados, se realizó la titulación de isoaglutininas del receptor. Las pruebas de grupo ABO/Rh y el EAI se llevaron a cabo, dependiendo del momento histórico en los sistemas automatizados ORTHO AutoVue Innova<sup>®</sup> y ORTHO VISION<sup>®</sup> (Ortho Clinical Diagnostics<sup>®</sup>, Marlow, UK). El suero de pacientes con resultados positivos se analizó para su identificación usando paneles comerciales de hematíes con antígenos conocidos (Ortho Clinical and Diagnostics<sup>®</sup>, Diamed<sup>®</sup> and Makropanel<sup>®</sup>). Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios considerados clínicamente significativos recibieron sangre negativa para dichos antígenos. La prueba de Coombs directa se llevó a cabo en glóbulos rojos de muestras con EDTA según los métodos estándar. La separación de los anticuerpos de los glóbulos rojos se realizó mediante elución ácida (Elu-Kit II<sup>®</sup>, Gamma Biologicals<sup>®</sup>, Houston, TX, USA), y su identificación se hizo usando paneles comerciales de hematíes con antígenos conocidos (Ortho Clinical and Diagnostics<sup>®</sup>, Diamed<sup>®</sup> and Makropanel<sup>®</sup>).

#### 4.4 Definición, diagnóstico y tipos de eventos inmunohematológicos

Se definió como evento inmunohematológico del alo-TPH a los que ocurrieron desde el inicio del acondicionamiento hasta la recaída o progresión de la enfermedad de base. El diagnóstico final se llevó a cabo mediante una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Los diferentes tipos de eventos inmunohematológicos fueron definidos de la siguiente forma:

- Persistencia de isoaglutininas del receptor: presencia de isoaglutininas anti-A o anti-B en el plasma o en los glóbulos rojos del receptor más allá de los dos meses de un alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional.
- Aplasia pura de la serie roja: anemia arregenerativa (reticulocitos en sangre < 1% del total de eritrocitos) después de al menos 60 días de un trasplante con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional, asociado a una disminución de progenitores eritroides en la médula ósea y tras haberse descartado otras causas como infección, hemólisis, recaída o toxicidad.
- Aloinmunización transfusional a concentrados de hematíes, plaquetas o progenitores hematopoyéticos: aparición de aloanticuerpos dirigidos frente a antígenos eritrocitarios diferentes a anti-A o anti-B, al menos una semana después del evento sensibilizador.
- Síndrome del linfocito pasajero: producción de anticuerpos por linfocitos del donante acompañando el injerto, que están dirigidos frente a antígenos eritrocitarios del receptor, mayoritariamente anti-A y/o anti-B, durante el primer mes postrasplante.
- Anemia hemolítica autoinmune: positividad de la prueba de Coombs directa por un anticuerpo con especificidad diferente al grupo ABO y evidencia de hemólisis tanto clínica como de laboratorio.

#### 4.5 Definición y tipos de incompatibilidad ABO

- Incompatibilidad ABO mayor: evidencia serológica de anticuerpos derivados del receptor dirigidos frente antígenos ABO del donante.
- Incompatibilidad ABO menor: evidencia serológica de anticuerpos derivados del donante dirigidos frente antígenos ABO del receptor.
- Incompatibilidad ABO bidireccional: evidencia serológica de anticuerpos derivados del donante y del receptor dirigidos frente antígenos ABO de ambos.

## **4.6 Otras definiciones**

### **4.6.1 *Injerto mieloide***

Se consideró injerto mieloide el primer día en el que se observó un recuento absoluto de neutrófilos igual o superior a  $0,5 \times 10^9/L$  de 3 días consecutivos.

### **4.6.2 *Injerto plaquetario***

Se consideró injerto plaquetario el primer día en el que se observó un recuento de plaquetas igual o superior a  $20 \times 10^9/L$  sin requerir transfusión de plaquetas en 7 días consecutivos.

### **4.6.3 *Independencia transfusional de hematíes***

Día de la última transfusión de concentrados de hematíes sin requerir transfusión de concentrados de hematíes en los 30 días posteriores.

### **4.6.4 *Independencia transfusional de plaquetas***

Día de la última transfusión de plaquetas sin requerir transfusión de plaquetas en los 7 días posteriores.

### **4.6.5 *Fallo de injerto***

Se definió como fallo primario de injerto a la ausencia de injerto mieloide en los pacientes que sobrevivieron al menos 28 días después del trasplante. El fallo secundario de injerto se definió como la pérdida de un injerto.

### **4.6.6 *Cistitis hemorrágica***

Se definió como cistitis hemorrágica la presencia de hematuria macroscópica (grado  $\geq 2$ ) acontecida en cualquier momento tras el inicio de del acondicionamiento y mantenida durante al menos 7 días (Cesaro *et al*, 2018).

#### 4.6.7 Síndrome de obstrucción sinusoidal

Para el diagnóstico del SOS se adoptaron los criterios diagnósticos del EBMT para adultos, tal y como muestra la Tabla 10 (Mohty *et al*, 2016).

**Tabla 10.** Criterios diagnósticos de SOS en adultos

SOS clásico En los primeros 21 días del TPH	SOS tardío >21 días tras el TPH
Bilirrubina >2 mg/dL y 2 de los siguientes:	SOS clásico, O
Hepatomegalia dolorosa	SOS demostrado por histología, O
Aumento de peso >5%	2 de los siguientes:
Ascitis (clínica o ecográfica)	Bilirrubina >2 mg/dL (o 34 µmol/L)
	Hepatomegalia dolorosa
	Aumento de peso >5%
	Ascitis
	Y evidencia de SOS por hemodinámica o US

SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; US = ultrasonidos.

#### 4.6.8 Enfermedad injerto contra receptor aguda y crónica

Se adoptaron los criterios estándar para la definición y gradación de la EICR aguda y crónica (Glucksberg *et al*, 1974; Przepiorka *et al*, 1995; Shulman *et al*, 1980). En la Tabla 11, Tabla 12 y Tabla 13 se muestran los criterios clínicos por órganos, en la Tabla 14 la gradación global de la EICR aguda, y en la Tabla 15 los criterios clínicos para la clasificación de la EICR crónica.

**Tabla 11.** Estadio clínico de la EICR cutánea

Estadio	Criterio clínico
+	Exantema maculopapular menor al 25% de la superficie corporal total.
++	Exantema maculopapular entre el 25% y 50% de la superficie corporal total.
+++	Eritrodermia generalizada.
++++	Descamación y bullas.

**Tabla 12.** Estadio clínico de la EICR intestinal

Estadio	Criterio clínico
+	Diarrea entre 500-1000 ml/d o náuseas persistentes.
++	Diarrea entre 1000-1500 ml/d.
+++	Diarrea mayor de 1500 ml/d.
++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo.

**Tabla 13.** Estadio clínico de la EICR hepática

Estadio	Criterio clínico
+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dl.
++	Bilirrubina entre 3 y 6 mg/dl.
+++	Bilirrubina entre 6 y 15 mg/dl.
++++	Bilirrubina mayor de 15 mg/dl.

**Tabla 14.** Grados de EICR aguda global

Grado global	Cutáneo	Hepático	Gastrointestinal	Afectación del estado general
Grado 0	0	0	0	0
Grado 1	+ /+++	0	0	0
Grado 2	+ /+++	+	+	+
Grado 3	++ /+++	++ /+++	++ /+++	++
Grado 4	++ /++++	++ /++++	++ /++++	+++

**Tabla 15.** Clasificación de la EICR crónica según criterios clásicos

Extensión	Criterios
Limitada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación cutánea limitada y/o</li> <li>Disfunción hepática debida a EICR crónica.</li> </ul>
Extensa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación cutánea generalizada o</li> <li>Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática debida a EICR crónica, y al menos uno de los siguientes criterios:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Histología hepática con afectación crónica agresiva, necrosis o cirrosis.</li> <li>Afectación ocular demostrada por una prueba de Schirmer &lt;5 mm.</li> <li>Afectación de glándulas salivares o mucosa oral demostrada por biopsia labial.</li> <li>Afectación de cualquier otro órgano diana.</li> </ul> </li> </ul>

#### 4.6.9 Clasificación del estado de la enfermedad al trasplante

El estado de la enfermedad en el momento del trasplante se clasificó del siguiente modo:

- Estadio precoz: pacientes con leucemia aguda, linfoma, mieloma o SMD en primera remisión completa (RC1) y leucemia mieloide crónica (LMC) en primera fase crónica.
- Estadio intermedio: pacientes con leucemia aguda, linfoma, mieloma o SMD en segunda o superior remisión completa, LMC en segunda fase crónica o fase acelerada.
- Estadio avanzado: leucemia aguda, linfoma o mieloma refractario o en recaída, LMC en crisis blástica y anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) no tratada.

#### 4.6.10 Índice de comorbilidad HCT-CI

Se empleó como modelo pronóstico para la determinación del riesgo de los pacientes el Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI) (Sorrer *et al*, 2005). La puntuación final se obtuvo a partir del sumatorio de todas las comorbilidades presentes en el paciente (Tabla 16).

Los pacientes se clasificaron en tres grupos de riesgo:

- Bajo: 0 puntos.
- Intermedio: 1 o 2 puntos.
- Alto: 3 o más puntos.

**Tabla 16.** Comorbilidades del HCT-CI

Comorbilidad	Definición	Puntos
Arritmia	Fibrilación auricular, flutter, síndrome del nodo sinusal enfermo o arritmias ventriculares	1
Cardíaca	Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, IAM, FEVI < 50%	1
Intestinal	Colitis ulcerosa o enf. Crohn que haya requerido tratamiento	1
Diabetes	DM que requiere insulina o antidiabéticos orales	1
Cerebrovascular	AIT, ACV o trombosis cerebral	1
Psiquiátrico	Depresión, ansiedad u otra que requiera tratamiento continuo	1

Comorbilidad	Definición	Puntos
Hepático leve	Hepatitis crónica, bilirrubina < 1,5 x VN o AST o ALT < 2,5 x VN. Infección por VHB o VHC	1
Obesidad	IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>	1
Infección	Infección antes del ingreso que requiera continuación del tratamiento antimicrobiano más allá del día 0	1
Pulmonar moderado	DLCO y/o FEV1 66-88% o disnea de mínimos esfuerzos	2
Reumatológico	Lupus sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, polimialgia reumática, enfermedad del tejido conectivo	2
Úlcera péptica	Diagnóstico endoscópico o radiológico (no sólo reflujo)	2
Renal	Creatinina > 176 µmol/l, diálisis o trasplante renal previo	2
Tumor previo	Tratamiento para neoplasia en algún momento (excluye tumor cutáneo no melanoma)	3
Valvular cardíaca	Diagnosticada (excepto prolapso mitral)	3
Pulmonar grave	DLCO y/o FEV1 ≥ 65%, disnea en reposo u oxígeno domiciliario	3
Hepático grave	Bilirrubina ≥ 1,5 x VN o AST o ALT ≥ 2,5 x VN o cirrosis	3

IAM = infarto agudo de miocardio; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DM = diabetes *mellitus*; AIT = accidente isquémico transitorio; ACV = accidente cerebral vascular; VN = valor normal; AST = aspartato aminotransferasa; ALT = alanina aminotransferasa; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; IMC = índice de masa corporal; DLCO = capacidad de difusión de monóxido de carbono; FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

#### 4.7 Recolección, almacenamiento y gestión de los datos

Se recogieron de forma prospectiva los datos referentes a los pacientes sometidos a cualquier modalidad de alo-TPH, así como los referentes a los detalles del procedimiento, las complicaciones, la evolución, las transfusiones recibidas hasta la recaída o la realización de un segundo trasplante y los resultados de una serie de criterios de valoración (*endpoints*) predeterminados. Para ello se emplearon una serie de formularios tomando como base los diseñados por el EBMT, Eurocord y CIBMTR, con una ampliación de algunos datos adicionales que responden a objetivos investigacionales específicos de la Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe. Los datos fueron sistemáticamente introducidos y periódicamente actualizados en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office®). Los datos considerados de interés para el propósito de esta tesis fueron seleccionados mediante una consulta SQL y exportados a una hoja de cálculo (Microsoft Excel, Microsoft Office®). Ésta última fue la fuente de datos para el análisis estadístico.

## 4.8 Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Se utilizó un valor de  $P$  de dos colas. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se empleó para determinar la normalidad de la distribución de las variables continuas. Se empleó el coeficiente de Spearman para evaluar la correlación entre variables continuas. Se empleó la prueba de la  $U$  de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis para comparar variables continuas entre grupos. Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple mediante el método de pasos hacia atrás para evaluar los requerimientos transfusionales hasta el día +180 postrasplante. Los concentrados de hematíes y las unidades de plaquetas transfundidas fueron categorizadas de acuerdo al punto de corte más discriminante para ese fin. Para evaluar la influencia de la transfusión de plaquetas con plasma incompatible en la supervivencia, los pacientes fueron categorizados en dos grupos de acuerdo al requerimiento transfusional de plaquetas totales.

La probabilidad de injerto mieloide y plaquetario, de independencia transfusional de hematíes y plaquetas, de EICR aguda y crónica, de MRT, de recaída, así como la de desarrollar cualquier evento inmunohematológico se calcularon mediante el método de incidencia acumulada (riesgo competitivo) (Gooley *et al*, 1999; Fine & Gray, 1999). Se consideraron eventos competitivos los siguientes: a) para el injerto mieloide y plaquetario y para la independencia transfusional de hematíes y plaquetas: la muerte precoz, la recaída o la realización de un segundo trasplante sin evidencia de recuperación hematopoyética; b) para la EICR aguda y crónica: la muerte, la recaída o la realización de un segundo trasplante; c) para la MRT: la recaída; d) para la recaída: la muerte sin recaída previa; y e) para el desarrollo de cualquier evento inmunohematológico: la muerte, la recaída o la realización de un segundo trasplante. El análisis actuarial de supervivencia se hizo mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier, 1958) y para comparaciones se utilizó la prueba de Log-rank (Mantel, 1966). La SG, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia libre de EICR y recaída (SLIR) fueron calculadas desde la fecha del trasplante considerando como eventos los siguientes: a) para la SG: la muerte por cualquier causa; b) para la SLE: la recaída o la muerte en RC; y c) para la SLIR: la EICR aguda grado III-IV, la EICR crónica extensa, la recaída o la muerte en RC. Las variables consideradas para el análisis de factores pronósticos de los diferentes eventos se muestran en la Tabla 17.

Las variables con un valor de  $P < 0,1$  fueron incluidas en los análisis multivariantes usando el método de regresión de riesgo proporcional de Cox para eventos temporales (Cox, 1972) o el método de Fine y Gray (Fine & Gray, 1999) para la incidencia acumulada. La influencia de la EICR aguda y crónica, del SOS y de la cistitis hemorrágica sobre los diferentes eventos se analizó mediante el análisis multivariante de regresión de Cox siendo consideradas como covariables tiempo-dependientes.

El análisis estadístico se realizó usando el programa informático SPSS (versión 25, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y EZR (Kanda, 2013), un programa de interfaz gráfica para el lenguaje y entorno de programación R versión 4.0.4 {RCoreTeam:2018wf}, usando los paquetes maxstat v0.7-14, survival v2.36-10, Design 2.3-0, prodlim v1.2.1 y cmprsk v2.2-2 12.

**Tabla 17.** Variables incluidas en los estudios de factores pronósticos

Paciente	Donante/Receptor	Procedimiento	Tiempo dependientes
Edad	Compatibilidad HLA	Tipo de TPH	EICR aguda
Sexo	Compatibilidad ABO	Año del trasplante	SOS
Peso	Compatibilidad Rh	Régimen de acondicionamiento	Cistitis hemorrágica
Diagnóstico	Sexo donante-receptor	Intensidad del acondicionamiento	
Fase de la enfermedad al trasplante	EAI del donante	Profilaxis de la EICR	
Trasplante autólogo previo	Edad del donante	Celularidad CD34 <sup>+</sup> infundida	
Serología CMV del receptor	Serología CMV donante-receptor	Selección CD34 <sup>+</sup>	
HCT-CI	Embarazos de la donante	Transfusión en los 10 días previos al TPH	
Hb previa al trasplante			
EAI			

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; EICR = enfermedad injerto contra receptor; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; EAI = escrutinio de anticuerpos irregulares; CMV = citomegalovirus; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina.

## **5 RESULTADOS**

## 5.1 Descripción de la serie global

### 5.1.1 Características de los pacientes

En la Tabla 18 se muestran las características de los 602 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que recibieron un primer alo-TPH entre enero de 2009 y diciembre de 2018 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Brevemente, 253 pacientes fueron sometidos a un trasplante de hermano HLA idéntico, 9 de los cuales tenían una disparidad HLA, 210 recibieron un TSCU, 75 un alo-TPH de DNE HLA idéntico y 64 un alo-TPH haploidéntico. La mediana de edad fue de 46 años (extremos, 15-70), siendo más jóvenes los pacientes que recibieron un TSCU o un alo-TPH haploidéntico ( $P < 0,0001$ ).

La distribución según la enfermedad de base y su estadio en el momento del trasplante se muestran en la Figura 2 y Figura 3, respectivamente. La enfermedad de base más frecuente fue la leucemia aguda, con 271 LMA (45%) y 107 LLA (18%). En el trasplante haploidéntico, la proporción de pacientes con linfoma y SLPC (33%) y con un ATSP previo (36%) fue mayor que en otros TPH ( $P < 0,001$  y  $P = 0,001$ , respectivamente). La proporción de pacientes trasplantados en fases avanzadas de la enfermedad fue mayor en el trasplante de DNE y en el haploidéntico (45% y 47%, respectivamente) ( $P = 0,008$ ). Los pacientes que recibieron un alo-TPH haploidéntico presentaron un mayor HCT-CI ( $P = 0,016$ ). El grupo sanguíneo del receptor más frecuente fue el grupo A (44%) y Rh positivo (85%).

La distribución de las características de los pacientes según el tipo de compatibilidad ABO del trasplante no mostró diferencias significativas. La mediana de seguimiento de los pacientes vivos fue de 53 meses (extremos, 3-140). La mediana de seguimiento fue 79 meses (extremos, 19-129) en el TSCU, 61 meses (extremos, 12-134) en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 37 meses (extremos, 20-78) en el de DNE y 30 meses (extremos, 17-86) en el haploidéntico.

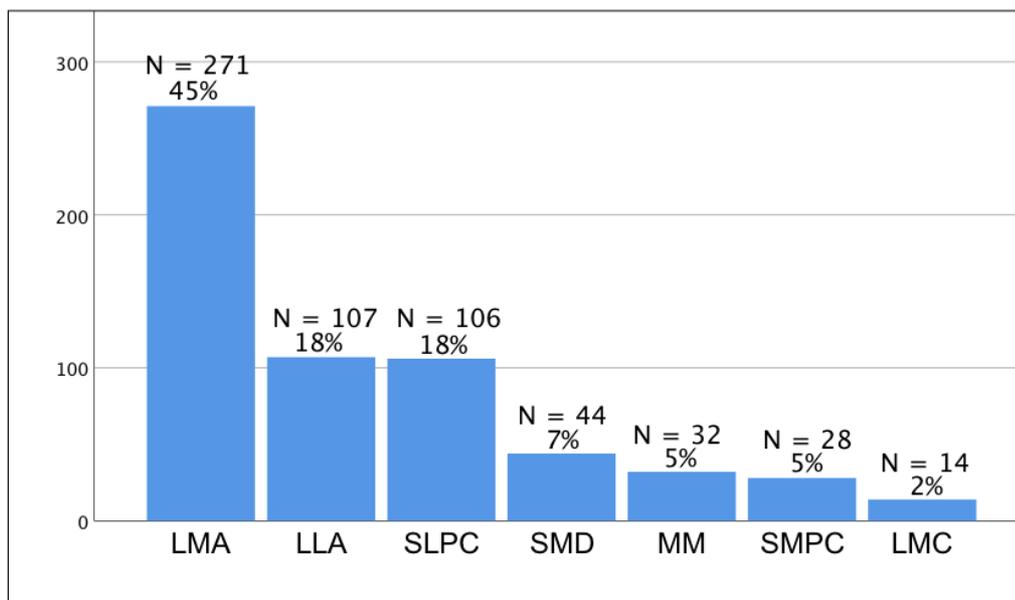
Tabla 18. Características de los pacientes

Variables	Total	Hermano HLA-id*	DNE	TSCU	Haplo	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	602	253 (42)	75 (12)	210 (35)	64 (11)	
<b>Edad, años</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Mediana	46	49	53	44	44	
Extremos	15-71	16-70	19-71	16-66	19-70	
<b>Sexo, n (%)</b>						0,4
Hombre	352 (59)	152 (60)	47 (63)	121 (58)	32 (50)	
Mujer	250 (42)	101 (40)	28 (37)	89 (42)	32 (50)	
<b>Diagnóstico, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
LMA	271 (45)	126 (44)	25 (33)	95 (45)	25 (39)	
LLA	107 (18)	31 (12)	7 (9)	59 (28)	10 (16)	
Linfomas y SLPC	106 (18)	44 (17)	16 (21)	25 (12)	21 (33)	
SMD	44 (7)	15 (6)	10 (13)	16 (8)	3 (5)	
Mieloma múltiple	32 (5)	18 (7)	7 (9)	3 (1)	4 (6)	
SMPC y SMD/SMPC	28 (5)	11 (4)	9 (12)	7 (3)	1 (2)	
LMC	14 (2)	8 (3)	1 (1)	5 (2)	0	
<b>Estadio al trasplante, n (%)</b>						<b>0,008</b>
Precoz	225 (42)	116 (46)	26 (35)	98 (47)	15 (23)	
Intermedio	140 (23)	55 (22)	15 (20)	51 (24)	19 (30)	
Avanzado	207 (34)	82 (32)	34 (45)	61 (29)	30 (47)	
<b>HCT-CI, n (%)</b>						<b>0,016</b>
Bajo	267 (44)	113 (45)	28 (37)	104 (50)	22 (34)	
Intermedio	162 (27)	71 (28)	24 (32)	55 (26)	12 (19)	
Alto	173 (29)	69 (27)	23 (31)	51 (24)	30 (47)	
<b>ATSP previo, n (%)</b>	130 (22)	54 (21)	22 (29)	31 (15)	23 (36)	<b>0,001</b>
<b>Serología CMV positiva, n (%)</b>	452 (75)	191 (76)	54 (72)	157 (75)	50 (78)	0,8
<b>Peso, kg</b>						0,1
Mediana	71	70	75	71	68,5	
Extremos	40-144	44-140	41-121	40-144	47-99	
<b>Hb previa al trasplante, g/L</b>						0,2
Mediana	104	104	99	105	104	
Extremos	56-155	56-144	61-148	56-155	57-141	
<b>Grupo ABO, n (%)</b>						0,6
O	256 (43)	104 (41)	25 (33)	99 (47)	29 (45)	
A	263 (44)	109 (43)	39 (52)	86 (41)	29 (45)	
B	59 (10)	28 (11)	9 (12)	18 (9)	4 (6)	
AB	24 (4)	12 (5)	2 (3)	8 (4)	2 (3)	
<b>Grupo Rh, n (%)</b>						0,8
Positivo	513 (85)	214 (85)	65 (87)	181 (86)	53 (83)	
Negativo	89 (15)	39 (15)	10 (13)	29 (14)	11 (17)	
<b>Seguimiento, meses</b>						
Mediana	53	61	30	79	37	<b>&lt;0,0001</b>
Extremos	3-140	12-134	17-86	19-129	20-78	

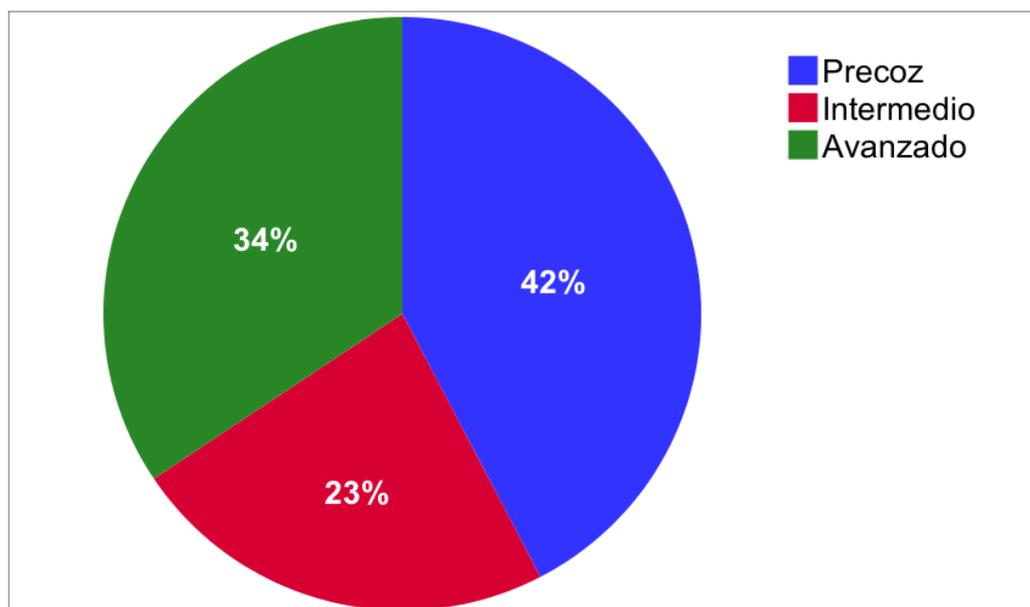
## Resultados

CMV = citomegalovirus; ATSP = autotrasplante de progenitores hematopoyéticos; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina; LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

\*Incluye 9 pacientes con una disparidad HLA.



**Figura 2.** Distribución de las enfermedades en los pacientes sometidos a alo-TPH



**Figura 3.** Distribución según el estadio de la enfermedad al trasplante

### 5.1.2 Características de los trasplantes

En la Tabla 19 se muestra el grado de compatibilidad ABO y Rh entre el donante y el receptor. El trasplante ABO idéntico fue el más frecuente (56%), seguido del trasplante con incompatibilidad ABO menor (21%), mayor (18%) y bidireccional (5%). La proporción de trasplantes ABO incompatibles fue mayor en los de donante no familiar (54% en el TSCU y 48% en el de DNE) que en los de donante familiar (37% en el de hermano HLA idéntico y 31% en el haploidéntico) ( $P = 0,013$ ).

**Tabla 19.** Grado de compatibilidad ABO y Rh

Variables	Total	Hermano HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	602	253 (42)	75 (12)	210 (35)	64 (11)	
<b>Compatibilidad ABO</b>						<b>0,013</b>
ABO idéntico	338 (56)	159 (63)	39 (52)	96 (46)	44 (69)	
Incompatibilidad menor	126 (21)	43 (17)	17 (23)	55 (26)	11 (17)	
Incompatibilidad mayor	106 (18)	40 (16)	14 (19)	47 (22)	5 (8)	
Incompatibilidad bidireccional	32 (5)	11 (4)	5 (7)	12 (6)	4 (6)	
<b>Compatibilidad Rh</b>						<b>0,07</b>
Idéntico	489 (81)	216 (85)	64 (85)	156 (74)	53 (83)	
Incompatibilidad menor	58 (10)	20 (8)	5 (7)	29 (14)	4 (6)	
Incompatibilidad mayor	55 (9)	17 (7)	6 (8)	25 (12)	7 (11)	

HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

En la Tabla 20 se muestra la distribución de los trasplantes por año, así como los esquemas de acondicionamiento y de profilaxis de la EICR utilizados. Se constata la implantación más reciente del trasplante haploidéntico y la reducción de la actividad con el TSCU en los últimos años ( $P < 0,0001$ ). En el periodo comprendido entre 2009 y 2012, hubo una menor proporción de trasplantes ABO idénticos en comparación con el período comprendido entre 2016 y 2018 (50% vs. 61%;  $P = 0,008$ ). La mayoría de los acondicionamientos fueron mieloablativos (60%), siendo esta diferencia más marcada en el TSCU (76%) ( $P < 0,0001$ ). Se incluyó ATG en el acondicionamiento del 91% de los TSCU, en el 34% de los trasplantes de DNE y escasamente en el resto ( $P < 0,0001$ ). La profilaxis de la EICR fue diferente según el tipo de trasplante, predominando los esquemas con CY-PT en los trasplantes de DNE (57%) y haploidénticos (97%), y el esquema de CsA y MTX en los de familiar HLA idéntico

## Resultados

(75%). La profilaxis del TSCU incluyó en todos los casos una combinación de CsA con prednisona o MMF.

**Tabla 20.** Acondicionamiento y profilaxis de la EICR

Variables	Total	Hermano			Haplo	P
		HLA-id	DNE	TSCU		
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	602	253 (42)	75 (12)	210 (35)	64 (11)	
<b>Año del trasplante, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
2009-2012	228 (38)	105 (42)	13 (17)	108 (51)	2 (3)	
2013-2015	188 (31)	76 (30)	9 (12)	83 (40)	20 (31)	
2016-2018	186 (31)	72 (29)	53 (70)	19 (9)	42 (66)	
<b>Acondicionamiento, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Mieloablativo	359 (60)	126 (50)	37 (49)	160 (76)	36 (56)	
Intensidad reducida	243 (40)	127 (50)	38 (51)	50 (24)	28 (44)	
<b>Empleo de ATG, n (%)</b>	227 (38)	7 (3)	27 (36)	192 (91)	1 (2)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Profilaxis de la EICR, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
CsA + MTX	218 (36)	190 (75)	28 (37)	0	0	
CsA + Prednisona	161 (27)	4 (2)	1 (1)	156 (74)	0	
CsA + MMF	68 (11)	12 (4)	2 (3)	54 (26)	0	
CY-PT + MMF + CsA/Sirólimus	146 (24)	41 (16)	43 (57)	0	62 (97)	
Otros	9 (2)	6 (2)	1 (1)	0	2 (3)	

HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico; ATG = globulina antitumoral; EICR = enfermedad injerto contra receptor; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexato; MMF = micofenolato mofetilo; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante.

En la Tabla 21 se muestra las características de la fuente de progenitores y la celularidad CD34<sup>+</sup> infundida, excluyendo el TSCU debido a sus características particulares. La celularidad CD34<sup>+</sup> infundida fue menor en los alo-TPH de hermano HLA idéntico que en los de DNE y los haploidénticos. En los TSCU la mediana de células nucleadas totales (CNT) y células CD34<sup>+</sup> previo a la criopreservación de la unidad fue de  $3,2 \times 10^7/\text{kg}$  (extremos, 1-9) y  $1,8 \times 10^5/\text{kg}$  (extremos, 0,9-7), respectivamente. La mediana de CNT y células CD34<sup>+</sup> infundidas fue de  $2,7 \times 10^7/\text{kg}$  (extremos, 1-7) y  $1,6 \times 10^5/\text{kg}$  (extremos, 0,4-5), respectivamente. Entre los receptores de un TSCU, 205 pacientes (98%) recibieron una unidad de SCU con alguna disparidad HLA (Tabla 22).

**Tabla 21.** Fuente y celularidad infundida

Variables	Total	Hermano HLA-id	DNE	Haplo	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	392 (100)	253 (42)	75 (12)	64 (11)	
<b>Fuente, n (%)</b>					0,2
Médula ósea	7 (2)	3 (1)	3 (4)	1 (2)	
Sangre periférica	385 (98)	250 (99)	72 (96)	63 (98)	
<b>Celularidad CD34<sup>+</sup> infundida, x 10<sup>6</sup>/kg</b>					<b>0,0002</b>
Mediana	6,1	5,6	7	7,4	
Extremos	1,2-20,4	1,2-19,8	1,2-20,4	1,4-15,4	
<b>Selección CD34<sup>+</sup>, n (%)</b>	6 (2)	5 (2)	0	1 (2)	0,7

HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico

**Tabla 22.** Grado de compatibilidad entre las UCU y el receptor

Grado de compatibilidad HLA	N (%)
6 de 6	5 (2)
5 de 6	39 (18)
4 de 6	166 (80)

En la Tabla 23 se muestra la edad, el grupo ABO y el EAI de los donantes, así como los trasplantes de donantes con embarazos previos y la relación de sexo y estado serológico entre donante y receptor. La mediana de edad del donante, excluyendo el TSCU, fue de 41 años (extremos, 7-74), teniendo mayor edad los donantes de los trasplantes de hermano HLA idéntico ( $P < 0,0001$ ). El grupo sanguíneo más frecuente del donante fue el grupo O, salvo en el alo-TPH de DNE, donde fue más frecuente el grupo A ( $P = 0,04$ ). Un solo donante presentó un EAI positivo, identificándose un anti-K. La seroprevalencia de IgG frente al CMV fue menor en los donantes de los trasplantes de DNE (49%) que en los de hermano HLA idéntico (81%) y los haploidénticos (75%) ( $P < 0,0001$ ).

**Tabla 23.** Características de los donantes

Variables	Total	Hermano HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	602	253 (42)	75 (12)	210 (35)	64 (11)	
<b>Edad del donante, años</b>						<b>&lt;0,0001</b>
Mediana	31	48	30	-	30	
Extremos	7-74	10-74	19-62	-	7-72	
<b>Grupo ABO del donante, n (%)</b>						<b>0,04</b>
O	277 (46)	109 (43)	31 (41)	104 (50)	33 (52)	
A	248 (41)	105 (42)	36 (48)	84 (40)	23 (36)	
B	56 (9)	25 (10)	3 (4)	20 (10)	8 (13)	
AB	21 (4)	14 (6)	5 (7)	2 (1)	0	
<b>EAI positivo del donante, n (%)</b>	1 (0,2)	1 (0,4)	0	0	0	0,9
<b>Sexo donante-receptor, n (%)</b>						0,07
Hombre-Hombre	197 (33)	80 (32)	36 (48)	63 (30)	18 (28)	
Hombre-Mujer	133 (22)	53 (21)	19 (25)	43 (21)	18 (28)	
Mujer-Hombre	155 (26)	72 (29)	11 (15)	58 (28)	14 (22)	
Mujer-Mujer	117 (19)	48 (19)	9 (12)	46 (22)	14 (22)	
<b>Donantes embarazadas previamente, n (%)</b>	78 (13)	55 (22)	7 (10)	0	15 (23)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Estado CMV donante-receptor, n (%)</b>						<b>&lt;0,0001</b>
D+/R+	222 (46)	156 (62)	27 (37)	0	39 (61)	
D-/R+	149 (30)	33 (13)	26 (35)	79 (77)	11 (17)	
D+/R-	64 (13)	46 (18)	9 (12)	0	9 (14)	
D-/R-	57 (11)	16 (6)	12 (16)	24 (33)	5 (8)	

HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico; EAI = escrutinio de anticuerpos irregulares; CMV = citomegalovirus.

La Tabla 24 y la Tabla 25 muestran la historia transfusional previa al trasplante. El 62% de los pacientes había recibido alguna transfusión antes del trasplante y el 39% fue transfundido con hematíes en los 10 días previos a la infusión de los progenitores, siendo esta proporción menor en el alo-TPH de hermano HLA idéntico (32%) ( $P = 0,02$ ). La mediana de transfusiones recibidas previamente al trasplante fue 2 concentrados de hematíes (extremos, 0-95), 1 concentrado de plaquetas (extremos, 0-164) y 0 unidades de PFC (extremos, 0-13).

Los pacientes con un SMD recibieron una mediana 7 concentrados de hematíes (extremos, 0-49), seguidos del SMPC o SMD/SMPC con 5 (extremos, 0-55), la LMA con 4 (extremos, 0-95), la LLA con 2 (extremos, 0-57) y el resto de

enfermedades con 0 (extremos, 0-58). Los pacientes con LMA recibieron una mediana de 4 concentrados de plaquetas (extremos, 0-164), seguidos del SMD con 3 (extremos, 0-79) y el resto de enfermedades con 0 (extremos, 0-72).

Se identificaron 19 aloanticuerpos en 16 pacientes con un EAI positivo antes del trasplante. La distribución fue 5 anti-K, 3 anti-D, 2 anti-M, 2 anti-E, 2 crioaglutininas (una con especificidad anti-I), 1 anti-c, 1 anti-Jka, 1 anti-Lea, 1 anti-Lua y una panaglutinina. Un paciente presentó un anti-E más una panaglutinina y otro paciente una combinación de anti-E, anti-K y una crioaglutinina con especificidad anti-I.

**Tabla 24.** Historia transfusional pre-trasplante

Variables	Total	Hermano HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
<b>Número de pacientes, n (%)</b>	602	253 (42)	75 (12)	210 (35)	64 (11)	
<b>EAI positivo pre-TPH, n (%)</b>	16 (3)	5 (2)	4 (5)	3 (1)	4 (6)	0,058
<b>Transfundidos previamente, n (%)</b>	370 (62)	145 (57)	52 (69)	135 (64)	38 (59)	0,2
<b>Transfundidos con CH del día -10 al 0, n (%)</b>	234 (39)	80 (32)	34 (45)	92 (44)	28 (44)	<b>0,021</b>
<b>CH pre-TPH, n</b>						0,6
Mediana	2	2	2	2	5	
Extremos	0-95	0-95	0-49	0-74	0-83	
<b>CP pre-TPH, n</b>						0,2
Mediana	1	1	1	1	3	
Extremos	0-164	0-164	0-37	0-79	0-143	
<b>PFC pre-TPH, n</b>						0,5
Mediana	0	0	0	0	0	
Extremos	0-13	0-5	0-10	0-13	0-4	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico; EAI = escrutinio de anticuerpos irregulares; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; PFC = plasma fresco congelado.

**Tabla 25.** Transfusiones pre-trasplante según la enfermedad de base

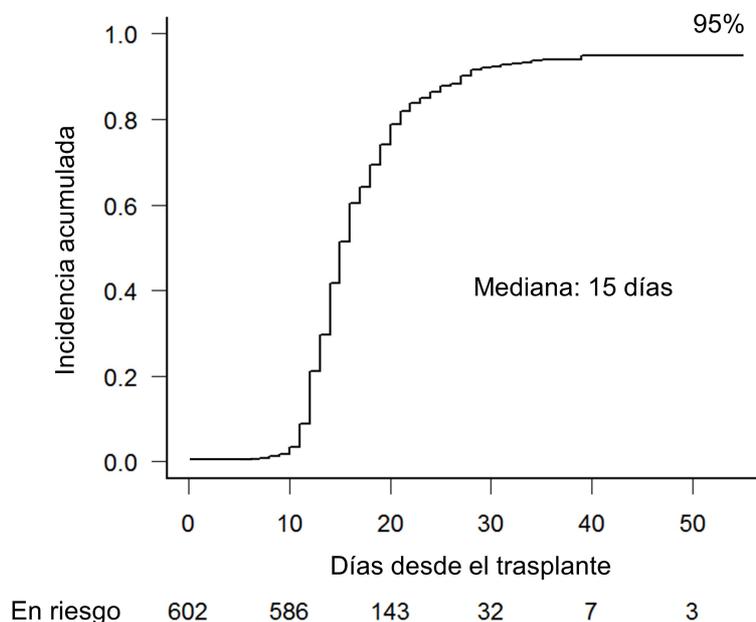
Diagnóstico	N	CH mediana (extremos)	CP mediana (extremos)
LMA	271	4 (0-95)	4 (0-164)
LLA	107	2 (0-57)	0 (0-76)
Linfomas y SLPC	106	0 (0-58)	0 (0-34)
SMD	44	7 (0-49)	3 (0-79)
Mieloma múltiple	32	0 (0-14)	0 (0-17)
SMPC y SMD/SMPC	28	5 (0-55)	0 (0-72)
LMC	14	0 (0-14)	0 (0-17)

LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; CH = concentrado de hemáties; CP = concentrado de plaquetas.

## 5.2 Resultados del trasplante

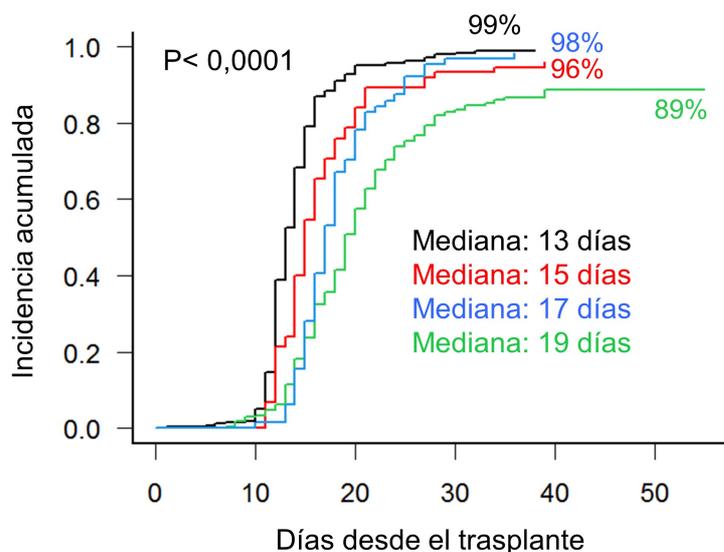
### 5.2.1 Injerto mieloide

Catorce pacientes no fueron evaluables por muerte precoz y uno por recaída en el día 14 postrasplante. Quince pacientes adicionales tuvieron un fallo primario de injerto, de los cuales 12 pacientes habían recibido un TSCU, 2 un alo-TPH de hermano HLA idéntico y uno un alo-TPH haploidéntico. El resto de pacientes injertaron a una mediana de tiempo de 15 días (extremos, 5-55). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 30 días fue 92% (IC 95%: 90-94) y a los 55 días 95% (IC 95%: 93-97) (Figura 4). Siete pacientes presentaron un fallo secundario de injerto, de los cuales 4 correspondían a un TSCU, 2 a un alo-TPH de hermano HLA idéntico y uno a un haploidéntico.



**Figura 4.** Incidencia acumulada de injerto mieloide

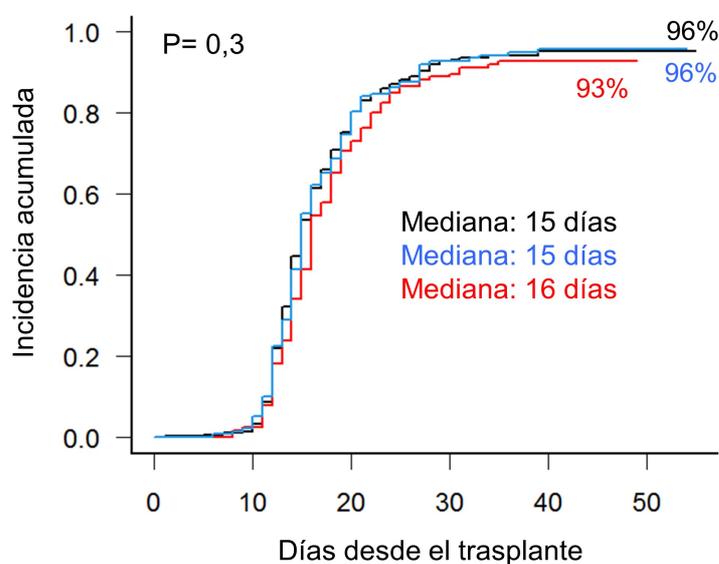
La mediana de tiempo para el injerto mieloide en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 13 días (con un máximo de 32 días), en el de DNE 15 días (con un máximo de 39 días), en el haploidéntico 17 días (con un máximo de 36 días) y en el TSCU 19 días (con un máximo de 71 días). La incidencia acumulada de injerto mieloide a los 50 días fue 99% (IC 95%: 96-99,6) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 98% (IC 95%: 89-99) en el haploidéntico, 96% (IC 95%: 88-99) en el de DNE y 89% (IC 95%: 84-93) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 5). Sin embargo, no hubo diferencias entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal, siendo 100% en el alo-TPH de hermano HLA idéntico y en el haploidéntico y 98% (IC 95%: 85-99,7) en el de DNE ( $P = 0,8$ ).



En riesgo						
Hermano id	253	248	17	3	0	0
DNE	75	73	13	2	0	0
TSCU	210	201	94	25	7	3
Haplo	64	64	19	2	0	0

**Figura 5.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de trasplante

La mediana de tiempo para el injerto mieloide en los trasplantes ABO idénticos y en los trasplantes con incompatibilidad mayor y bidireccional fue 15 días (con un máximo de 55 y 39 días, respectivamente) y en los trasplantes con incompatibilidad menor 16 días (con un máximo de 35 días). No hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de compatibilidad ABO, siendo a los 50 días 96% en los trasplantes ABO compatibles y en la incompatibilidad mayor y bidireccional (IC 95%: 93-97 y 91-98, respectivamente) y 93% (IC 95%: 87-96) en la incompatibilidad menor ( $P=0,3$ ) (Figura 6). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 26).



En riesgo						
ABO id.	338	331	76	14	3	2
I. menor	126	122	36	12	3	0
I. mayor y bid.	138	133	31	6	1	1

**Figura 6.** Incidencia acumulada de injerto mieloide según el tipo de compatibilidad ABO

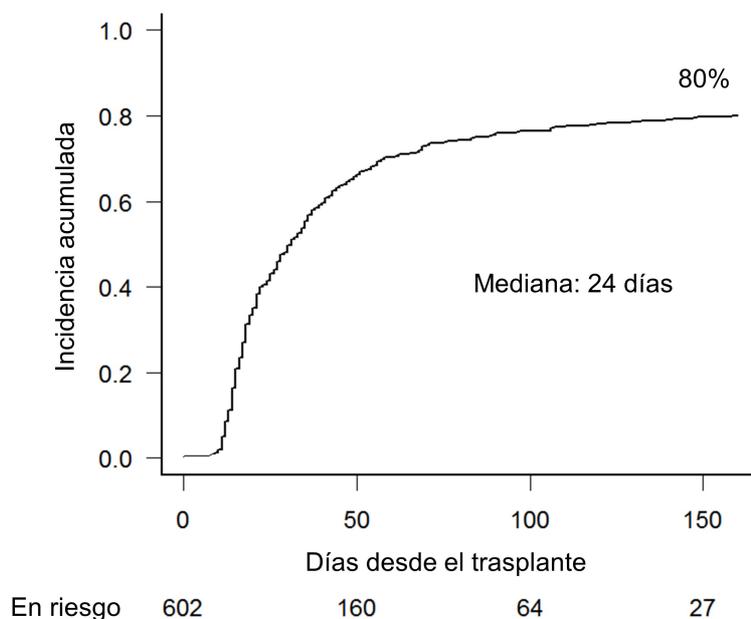
**Tabla 26.** Injerto mieloide según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 50 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	15	96 (93-97)	0,3
	I. menor	126	16	93 (87-96)	
	I. mayor y bidireccional	138	15	96 (91-98)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	13	99 (95-99,8)	0,7
	I. menor	43	14	98 (85-99,8)	
	I. mayor y bidireccional	51	13	100	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	15	95 (81-99)	0,6
	I. menor	17	17	94 (65-99)	
	I. mayor y bidireccional	19	15	100	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	19	86 (82-94)	0,3
	I. menor	55	19	87 (75-94)	
	I. mayor y bidireccional	59	18	90 (79-95)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	17	98 (85-99,8)	0,8
	I. menor	11	18	100	
	I. mayor y bidireccional	9	17	100	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

### 5.2.2 Injerto plaquetar

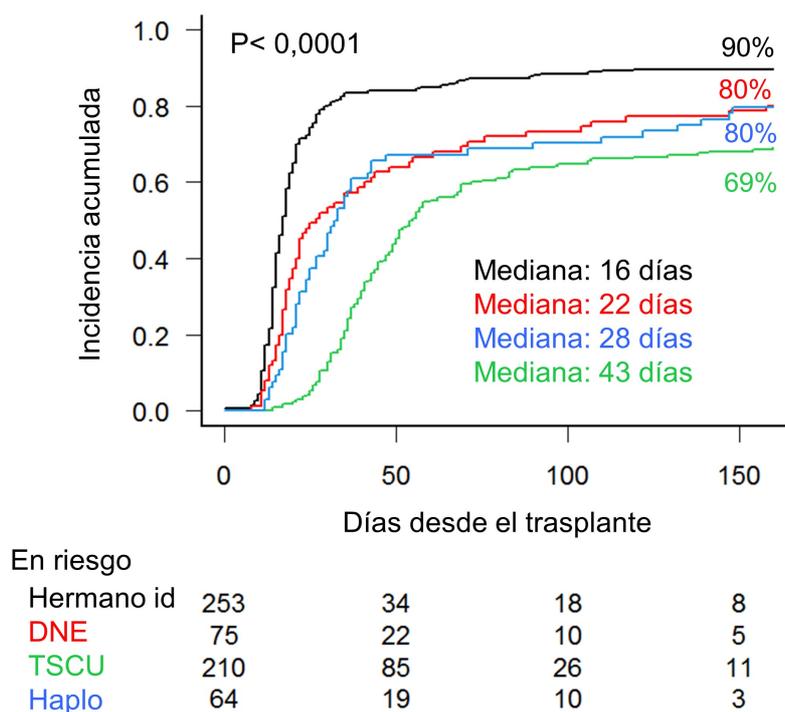
Setenta y un pacientes murieron antes de poder evaluarse el injerto plaquetar y 19 pacientes recayeron entre los días +14 y +248 postrasplante sin evidencia de injerto plaquetar. Quince pacientes adicionales no fueron evaluables por fallo de injerto primario y cinco por fallo de injerto secundario. El resto de pacientes tuvieron un injerto plaquetar a una mediana de tiempo de 24 días (extremos, 0-319). La incidencia acumulada de injerto plaquetar a los 100 días fue 76% (IC 95%: 73-80) y a los 160 días 80% (IC 95%: 77-83) (Figura 7).



**Figura 7.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar

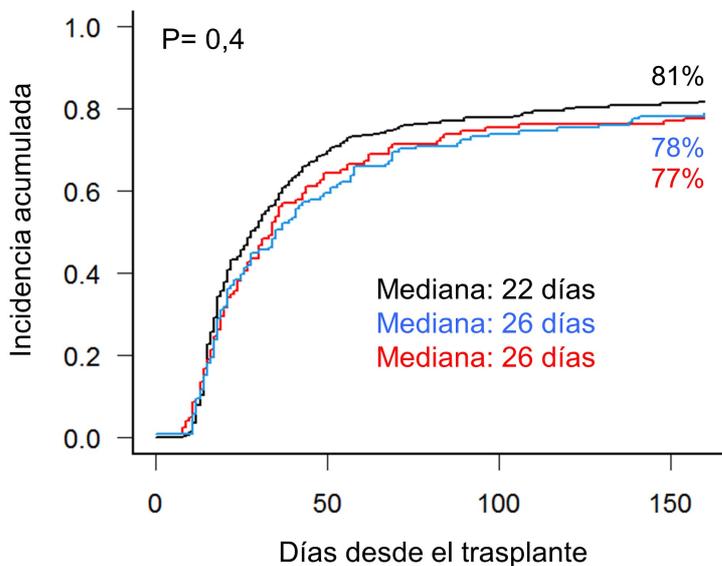
La mediana de tiempo para el injerto plaquetar en el alo-TPH de hermano HLA idéntico fue 16 días (con un máximo de 189 días), en el de DNE 22 días (con un máximo de 248 días), en el haploidéntico 28 días (con un máximo de 398 días) y en el TSCU 43 días (con un máximo de 315 días) La incidencia acumulada de injerto plaquetar a los 150 días fue 90% (IC 95%: 85-93) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 80% en el haploidéntico y en el de DNE (IC 95%: 67-88 y 67-87,

respectivamente) y 68% (IC 95%: 61-74) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 8). Sin embargo, no hubo diferencias entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal, siendo 83% (IC 95%: 67-92) en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 82% (IC 95%: 63-91) en el de DNE y 81% (IC 95%: 68-89) en el haploidéntico ( $P = 0,4$ ).



**Figura 8.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de trasplante

La mediana de tiempo para el injerto plaquetar fue 22 días en los trasplantes ABO idénticos (con un máximo de 319 días) y 26 días en los trasplantes con incompatibilidad menor, y mayor y bidireccional (con un máximo de 217 y 248 días, respectivamente). El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de injerto plaquetar, siendo a los 150 días 78% (IC 95%: 73-82%) en los ABO compatibles, 75% (IC 95%: 67-82) en la incompatibilidad menor y 74% (IC 95%: 66-81) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P = 0,3$ ) (Figura 9). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 27).



En riesgo				
ABO id.	338	85	38	15
I. menor	126	32	9	4
I. mayor y bid.	138	43	17	8

**Figura 9.** Incidencia acumulada de injerto plaquetar según el tipo de compatibilidad ABO

**Tabla 27.** Injerto plaquetar según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 150 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	22	81 ( 76-85)	0,4
	I. menor	126	26	77 (69-84)	
	I. mayor y bidireccional	138	26	78 (70-84)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	16	90 (84-94)	0,8
	I. menor	43	16	91 (77-97)	
	I. mayor y bidireccional	51	16	90 (78-96)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	22	74 (57-86)	0,8
	I. menor	17	21	77 (44-92)	
	I. mayor y bidireccional	19	24	90 (56-98)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	45	69 (58-77)	0,9
	I. menor	55	44	66 (51-77)	
	I. mayor y bidireccional	59	41	70 (56-80)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	28	81 (70-93)	0,2

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 150 días (IC 95%)	P
	I. menor	11	30	82 (45-95)	
	I. mayor y bidireccional	9	21	56 (17-83)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

### 5.2.3 EICR aguda

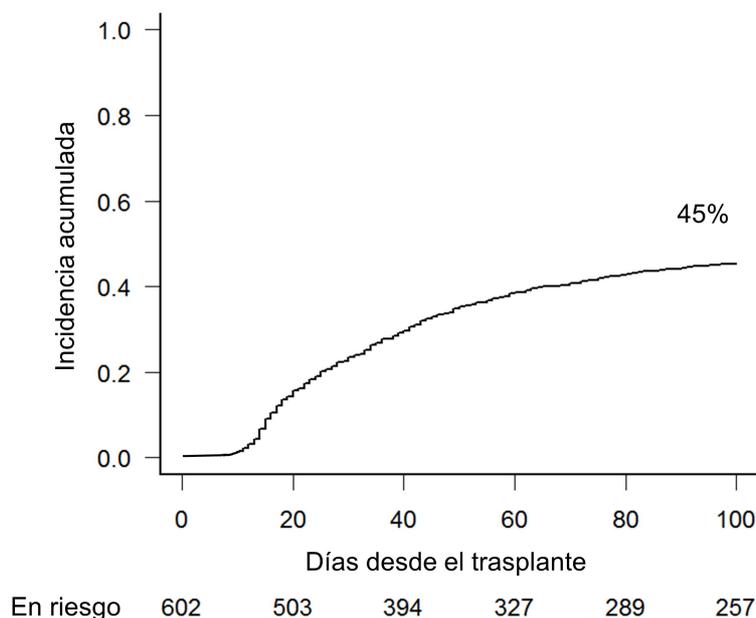
De 537 pacientes evaluables, 372 desarrollaron una EICR aguda. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR aguda fue 29 días (extremos, 4-143). En la Tabla 28 se muestran los episodios de EICR aguda por grados y localización.

**Tabla 28.** Grado y localización de la EICR aguda en la serie global

Localización	Total n (%)	Grado I n (%)	Grado II n (%)	Grado III n (%)	Grado IV n (%)
Cutánea	306 (57)	157 (29)	89 (17)	54 (10)	6 (1)
Gastrointestinal	202 (38)	113 (21)	33 (6)	21 (4)	35 (7)
Hepática	105 (20)	47 (9)	28 (5)	13 (2)	17 (3)
Global	372 (69)	97 (18)	168 (31)	61 (11)	46 (9)

#### 5.2.3.1 EICR aguda grado II-IV

La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV a los 100 días fue 45% (IC 95%: 41-49) (Figura 10). La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV a los 100 días fue 47% en el trasplante haploidéntico, en el TSCU y en el de hermano HLA idéntico (IC 95%: 34-99, 40-53 y 40-53, respectivamente) y 35% (IC 95%: 24-46) en el de DNE ( $P = 0,3$ ).



**Figura 10.** Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV

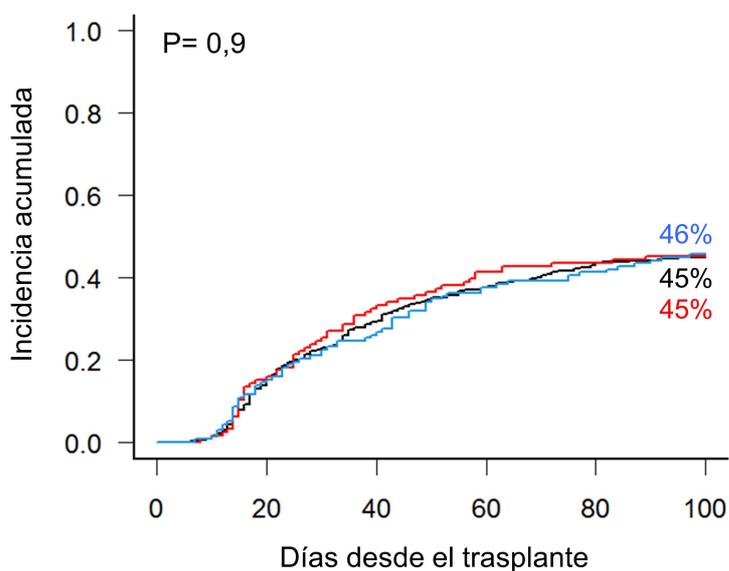
El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV, siendo a los 100 días 46% (IC 95%: 37-54) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 45% en la incompatibilidad menor y en los trasplantes ABO idénticos (IC 95%: 36-54 y 40-50, respectivamente) ( $P = 0,9$ ) (Figura 11). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 29).

**Tabla 29.** EICR aguda grado II-IV según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 100 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	45 (40-50)	0,9
	I. menor	126	45 (36-54)	
	I. mayor y bidireccional	138	46 (37-54)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	47 (39-55)	0,7
	I. menor	43	42 (27-56)	
	I. mayor y bidireccional	51	49 (35-62)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	41 (25-56)	0,4

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 100 días (IC 95%)	P
	I. menor	17	24 (7-46)	
	I. mayor y bidireccional	19	32 (12-53)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	46 (36-56)	0,2
	I. menor	55	53 (39-65)	
	I. mayor y bidireccional	59	42 (30-55)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	39 (24-53)	0,06
	I. menor	11	55 (21-79)	
	I. mayor y bidireccional	9	78 (28-95)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.



En riesgo						
ABO id.	338	283	225	191	165	147
I. menor	126	106	78	63	58	52
I. mayor y bid.	138	114	91	73	66	58

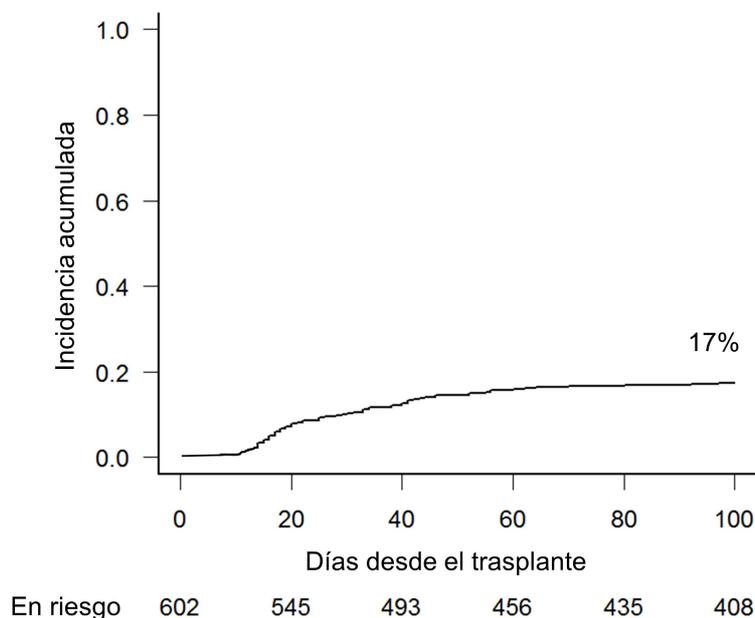
**Figura 11.** Incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV según tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.3.2 EICR aguda grado III-IV

La incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV a los 100 días fue 17% (IC 95%: 14-20) (Figura 12). La incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV a los 100 días fue 19% (IC 95%: 15-25) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 17% (IC

## Resultados

95%: 12-22) en el TSCU, 16% (IC 95%: 8-26) en el trasplante haploidéntico y 13% (IC 95%: 7-22) en el de DNE ( $P = 0,6$ ).



**Figura 12.** Incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV

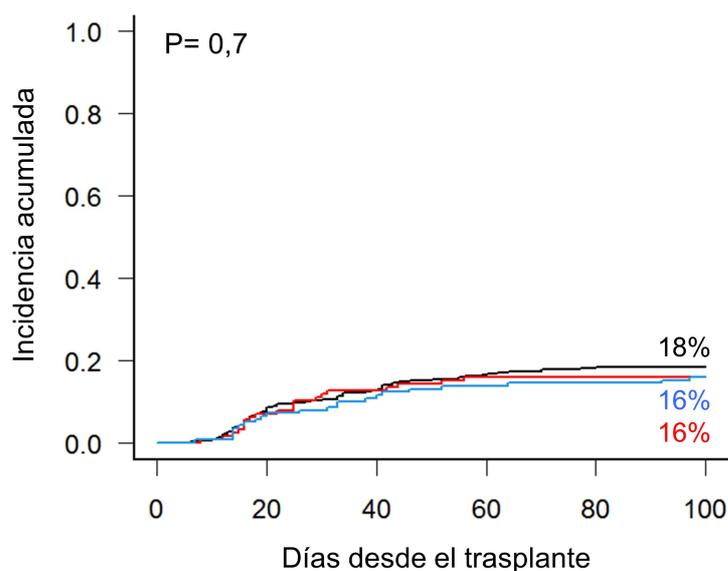
El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV, siendo a los 100 días 18% (IC 95%: 14-23) en los trasplantes ABO idénticos y 16% en la incompatibilidad menor y en la incompatibilidad mayor y bidireccional (IC 95%: 10-23 y 11-23, respectivamente) ( $P = 0,7$ ) (Figura 13). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 30).

**Tabla 30.** EICR aguda grado III-IV según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 100 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	18 (14-23)	0,7
	I. menor	126	16 (10-23)	
	I. mayor y bidireccional	138	16 (11-23)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	19 (13-25)	0,9
	I. menor	43	19 (9-32)	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 100 días (IC 95%)	P
	I. mayor y bidireccional	51	22 (12-34)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	18 (8-32)	0,4
	I. menor	17	12 (2-32)	
	I. mayor y bidireccional	19	5 (0,3-22)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	19 (12-27)	0,8
	I. menor	55	15 (7-25)	
	I. mayor y bidireccional	59	13 (7-26)	
<b>Haploidéptico</b>	ABO idéntico	44	16 (7-28)	0,9
	I. menor	11	18 (3-45)	
	I. mayor y bidireccional	9	11 (0,5-41)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

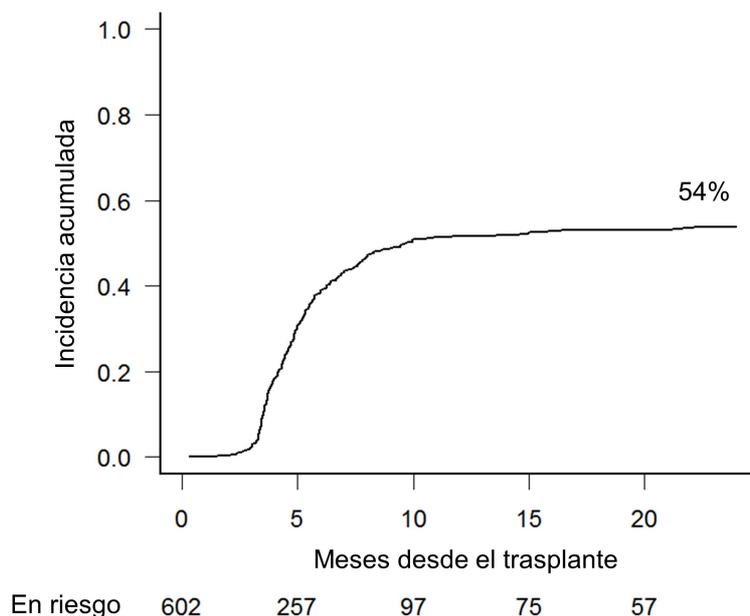


En riesgo						
ABO id.	338	304	279	258	242	227
I. menor	126	116	102	93	91	85
I. mayor y bid.	138	125	112	105	102	96

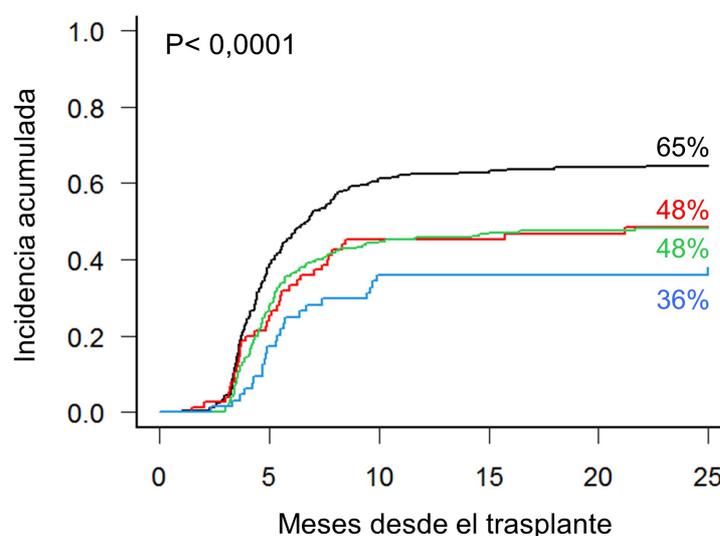
**Figura 13.** Incidencia acumulada de EICR aguda grado III-IV según tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.4 EICR crónica

Trescientos veintiséis pacientes desarrollaron una EICR crónica, que en 96 fueron limitadas y en 230 extensas. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de una EICR crónica fue 144 días (extremos, 30-972). La incidencia acumulada de EICR crónica global y EICR crónica extensa a los 2 años fue 54% (IC 95%: 50-58) (Figura 14) y 38% (IC 95%: 34-42), respectivamente. La incidencia acumulada de EICR crónica a los 2 años fue 65% (IC 95%: 58-70) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 48% en el de DNE y en el TSCU (IC 95%: 36-59 y 41-55, respectivamente) y 36% (IC 95%: 24-48) en el haploidéntico ( $P < 0,0001$ ) (Figura 15).



**Figura 14.** Incidencia acumulada de EICR crónica global



En riesgo						
Hermano id	253	106	33	23	15	13
DNE	75	41	20	19	14	11
TSCU	210	75	25	15	12	10
Haplo	64	35	19	18	16	11

**Figura 15.** Incidencia acumulada de EICR crónica global según el tipo de trasplante

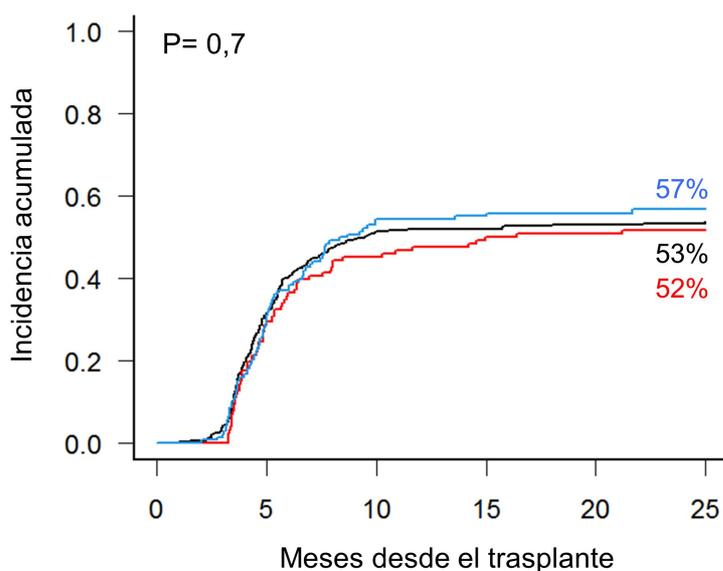
El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de EICR crónica global, siendo a los 2 años 57% (IC 95%: 48-66) en la incompatibilidad mayor y bidireccional, 53% (IC 95%: 48-59) en los trasplantes ABO compatibles y 52% (IC 95%: 42-60) en la incompatibilidad menor ( $P=0,7$ ) (Figura 16). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 31).

**Tabla 31.** EICR crónica global según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 2 años (IC 95%)	P
Serie global	ABO idéntico	338	53 (48-59)	0,7
	I. menor	126	52 (42-60)	
	I. mayor y bidireccional	138	57 (48-66)	
Hermano HLA-id	ABO idéntico	159	64 (56-61)	0,9
	I. menor	43	63 (47-65)	
	I. mayor y bidireccional	51	67 (52-68)	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 2 años (IC 95%)	P
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	46 (30-61)	0,6
	I. menor	17	41 (17-64)	
	I. mayor y bidireccional	19	58 (32-77)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	46 (36-56)	0,9
	I. menor	55	49 (35-62)	
	I. mayor y bidireccional	59	51 (37-63)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	36 (22-51)	0,9
	I. menor	11	36 (10-64)	
	I. mayor y bidireccional	9	33 (8-62)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.



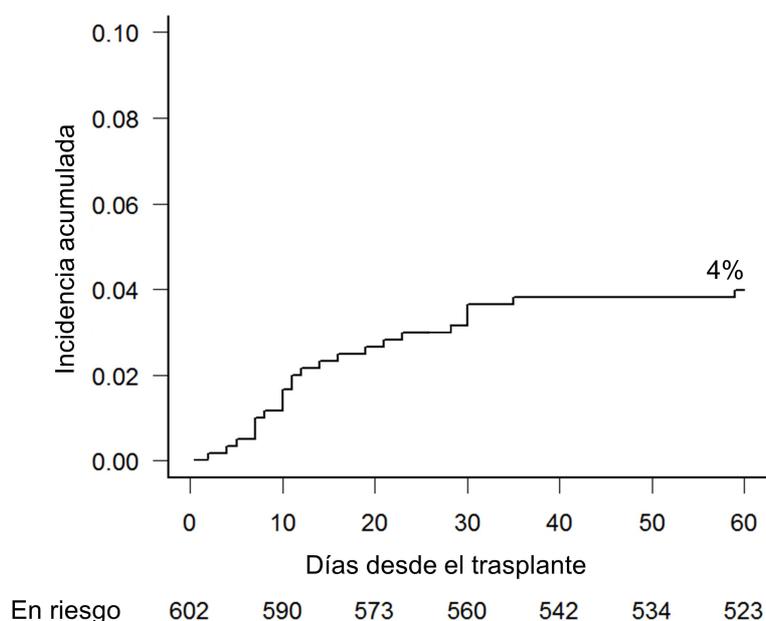
En riesgo	0	5	10	15	20	25
ABO id.	338	147	54	46	34	27
I. menor	126	50	24	14	10	8
I. mayor y bid.	138	60	19	15	13	10

**Figura 16.** Incidencia acumulada de EICR crónica global según el tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.5 Síndrome de obstrucción sinusoidal

Veinticuatro pacientes desarrollaron un SOS, de los cuales 17 fueron SOS clásicos y 7 tardíos. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de un SOS fue 11 días

(extremos, 2-59). La incidencia acumulada de SOS a los 60 días fue 4% (IC 95%: 3-6) (Figura 17). La incidencia acumulada de SOS a los 60 días fue 4% en el trasplante de hermano HLA idéntico, en el de DNE y en el TSCU (IC 95%: 2-7, 1-10 y 2-7, respectivamente) y 3% (IC 95%: 0,6-10) en el haploidéntico ( $P = 0,9$ ).



**Figura 17.** Incidencia acumulada de SOS

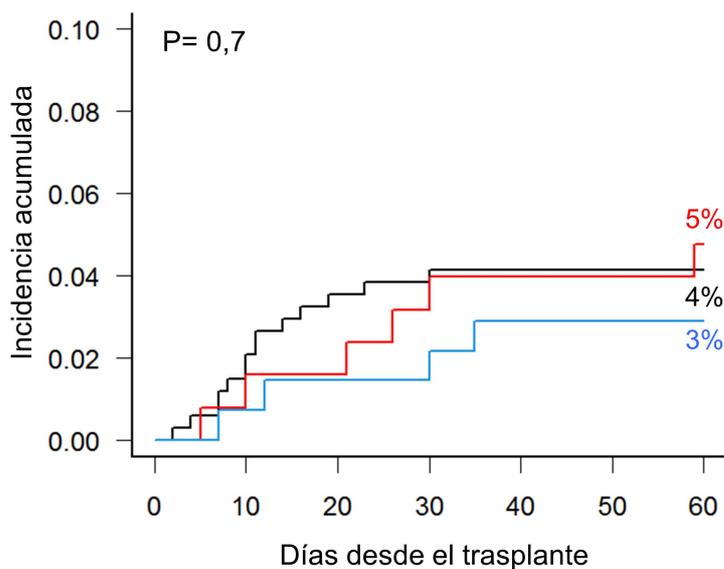
El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de SOS, siendo a los 60 días 5% (IC 95%: 2-10) en la incompatibilidad menor, 4% (IC 95%: 2-7) en los trasplantes ABO compatibles y 3% (IC 95%: 1-7) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P = 0,7$ ) (Figura 18). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 32).

**Tabla 32.** SOS según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 60 días (IC 95%)	P
Serie global	ABO idéntico	338	4 (2-7)	0,7
	I. menor	126	5 (2-10)	
	I. mayor y bidireccional	138	3 (1-7)	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 60 días (IC 95%)	P
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	4 (2-8)	0,8
	I. menor	43	5 (1-14)	
	I. mayor y bidireccional	51	6 (2-15)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	3 (0,2-11)	0,8
	I. menor	17	6 (0,4-24)	
	I. mayor y bidireccional	19	5 (0,4-21)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	6 (3-12)	0,1
	I. menor	55	4 (0,7-12)	
	I. mayor y bidireccional	59	0	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	2 (0,2-10)	0,4
	I. menor	11	9 (0,4-35)	
	I. mayor y bidireccional	9	0	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.



En riesgo							
ABO id.	338	331	318	315	308	305	299
I. menor	126	124	123	116	112	109	105
I. mayor y bid.	138	135	132	129	122	120	119

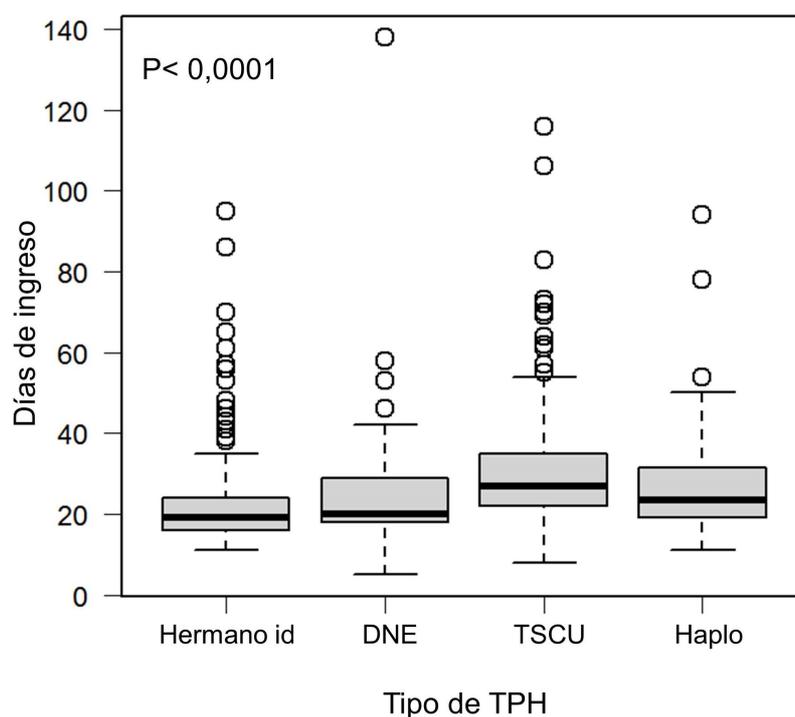
**Figura 18.** Incidencia acumulada de SOS según el tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.6 Cistitis hemorrágica

Ciento cincuenta y tres pacientes (25%) desarrollaron una cistitis hemorrágica, de los que 53 (40%) recibieron profilaxis de la EICR con CY-PT y 8 (5%) recibieron ciclofosfamida en el acondicionamiento.

### 5.2.7 Días de hospitalización

Quinientos cuarenta y seis pacientes (91%) recibieron el alta hospitalaria tras el trasplante a una mediana de tiempo de 22 días (extremos, 11-138). El tiempo de hospitalización fue diferente según el tipo de trasplante, siendo la mediana 27 días (extremos, 14-73) en el TSCU, 23 días (extremos, 11-50) en el trasplante haploidéntico, 20 días (extremos, 14-138) en el de DNE y 19 días (extremos, 12-86) en el de hermano HLA idéntico ( $P < 0,0001$ ) (Figura 19).



**Figura 19.** Días de hospitalización según el tipo de trasplante

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en el tiempo de hospitalización, siendo la mediana 22 días en los trasplantes ABO compatibles, en la incompatibilidad menor y en la incompatibilidad mayor y bidireccional (extremos, 11-

86, 12-58 y 12-138, respectivamente) ( $P = 0,6$ ) (Figura 20). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 33).

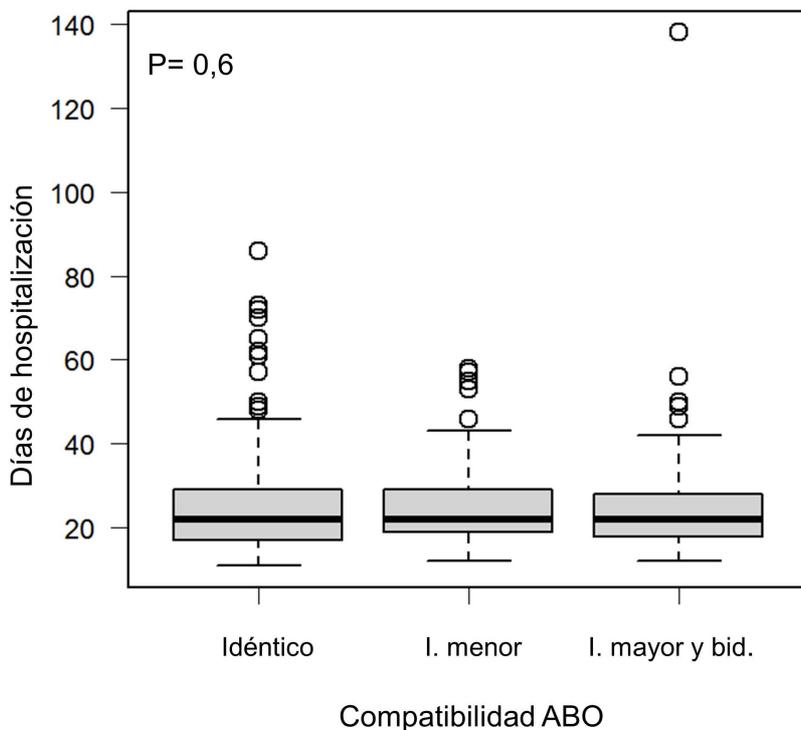


Figura 20. Días de hospitalización según el tipo de compatibilidad ABO

Tabla 33. Días de ingreso según el tipo de compatibilidad ABO

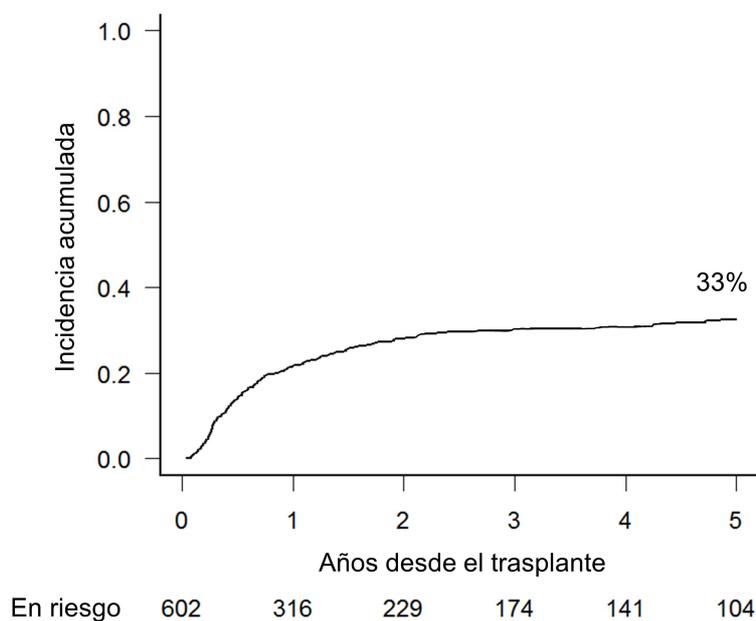
Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	P
Serie global	ABO idéntico	338	22	0,6
	I. menor	126	22	
	I. mayor y bidireccional	138	22	
Hermano HLA-id	ABO idéntico	159	19	0,8
	I. menor	43	19	
	I. mayor y bidireccional	51	18	
DNE	ABO idéntico	39	22	0,5
	I. menor	17	21	
	I. mayor y bidireccional	19	20	
TSCU	ABO idéntico	96	28	0,2
	I. menor	55	28	
	I. mayor y bidireccional	59	24	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	P
Haploidéntico	ABO idéntico	44	23	0,07
	I. menor	11	19	
	I. mayor y bidireccional	9	29	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad.

### 5.2.8 Recaída

Ciento ochenta y ocho pacientes recayeron en una mediana de tiempo de 207 días (extremos, 14-3699). La incidencia acumulada de recaída a 1 y 5 años fue 22% (IC 95%: 19-25) y 33% (IC 95%, 29-37), respectivamente (Figura 21). La incidencia acumulada de recaída a los 5 años fue 35% en el trasplante haploidéntico y en el de DNE (IC 95%: 24-48 y 22-48, respectivamente), 32% (IC 95%: 26-39) en el TSCU y 31% (IC 95%: 26-38) en el trasplante de hermano HLA idéntico ( $P = 0,8$ ).

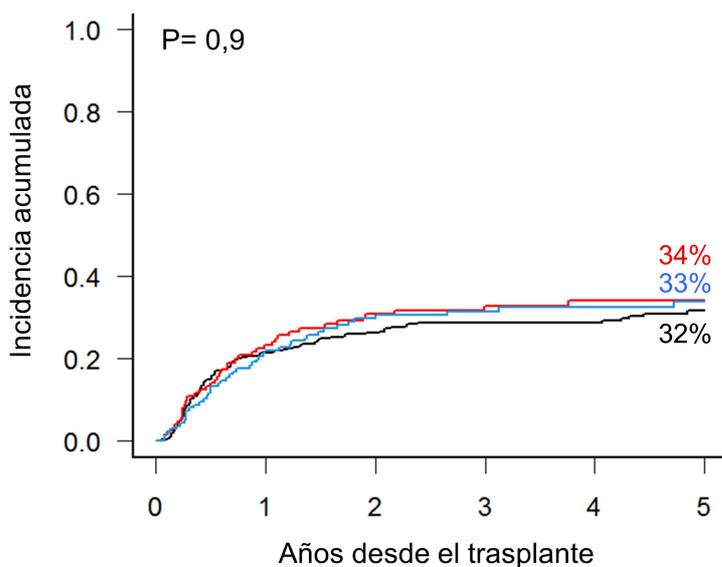


**Figura 21.** Incidencia acumulada de recaída en la serie global

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de recaída, siendo a los 5 años 34% (IC 95%: 26-43) en la

## Resultados

incompatibilidad menor, 33% (IC 95%: 26-42) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 32% (IC 95%: 26-37) en los trasplantes ABO compatibles ( $P=0,9$ ) (Figura 22). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 34).



En riesgo

ABO id.	338	180	133	101	84	60
<b>I. menor</b>	126	67	49	39	31	21
<b>I. mayor y bid.</b>	138	69	47	34	26	23

**Figura 22.** Incidencia acumulada de recaída según el tipo de compatibilidad ABO

**Tabla 34.** Recaída según el tipo de compatibilidad ABO

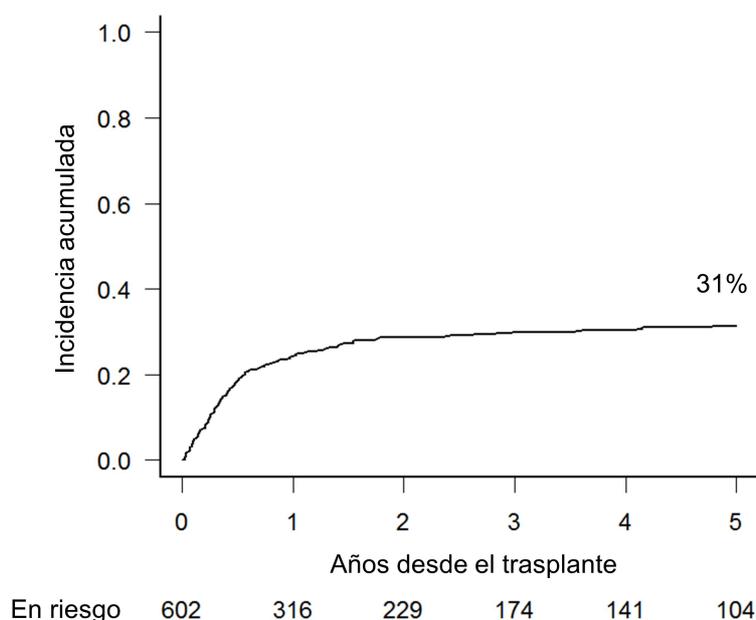
Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	32 (26-37)	0,9
	I. menor	126	34 (26-43)	
	I. mayor y bidireccional	138	33 (26-42)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	29 (32-37)	0,5
	I. menor	43	34 (20-49)	
	I. mayor y bidireccional	51	36 (23-50)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	27 (13-43)	0,4
	I. menor	17	45 (18-69)	
	I. mayor y bidireccional	19	42 (13-69)	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	35 (25-47)	0,6
	I. menor	55	32 (19-45)	
	I. mayor y bidireccional	59	28 (17-41)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	35 (21-50)	0,7
	I. menor	11	27 (6-56)	
	I. mayor y bidireccional	9	44 (14-72)	

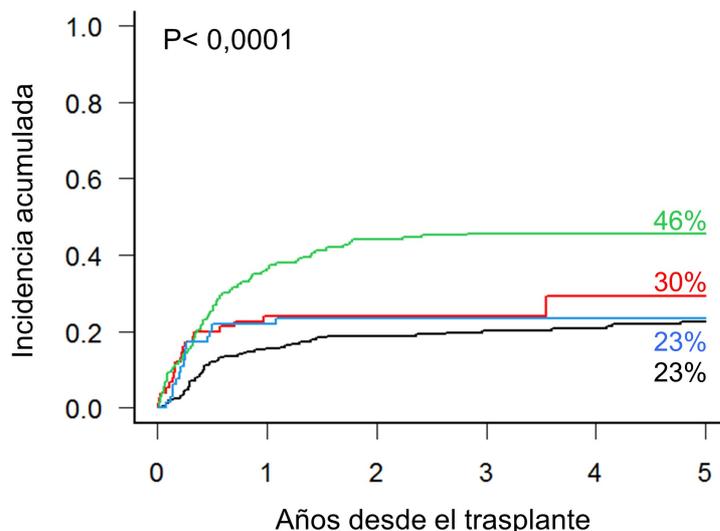
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

### 5.2.9 Mortalidad relacionada con el trasplante y causas de muerte

Ciento ochenta y siete pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la recaída a una mediana de tiempo de 151 días desde el trasplante (extremos, 5-3574). La incidencia acumulada de MRT a los 100 días y a los 5 años fue 11% (IC 95%: 9-14) y 31% (IC 95%: 28-33), respectivamente (Figura 23). La incidencia acumulada de MRT a los 5 años fue 46% (IC 95%: 39-52) en el TSCU, 30% (IC 95%: 17-43) en el trasplante de DNE y 23% en el haploidéntico y en el de hermano HLA idéntico (IC 95%: 14-34 y 18-28) ( $P < 0,0001$ ) (Figura 24).



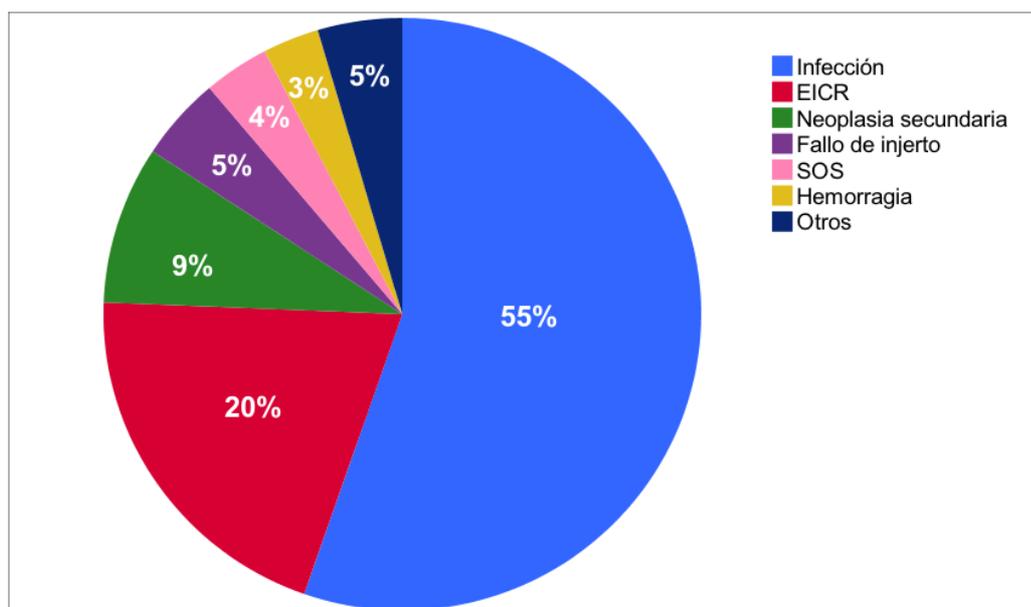
**Figura 23.** Incidencia acumulada de MRT



En riesgo						
Hermano id	253	155	124	103	90	66
DNE	75	45	29	14	4	3
TSCU	210	82	52	42	38	31
Haplo	64	34	24	15	9	4

**Figura 24.** Incidencia acumulada de MRT según el tipo de trasplante

En relación con las causas de muerte, 156 de los 352 pacientes fallecidos (44%) murieron en el contexto de una recaída de la enfermedad de base y 196 pacientes por alguna de las siguientes causas: infección (n = 109; 31%), EICR (n = 39; 11%), neoplasia secundaria (n = 17; 5%), fallo de injerto (n = 9; 2,5%), SOS (n = 7; 2%), hemorragia (n = 6; 2%), neumonitis intersticial (n = 3; 1%), toxicidad cardíaca (n = 2; 0,5%), desconocido (n = 2; 0,5%) y otras causas (n = 2; 0,5%) (Figura 25). Ninguna muerte fue atribuida a complicaciones inmunohematológicas de manera directa.



**Figura 25.** Causas de muerte sin recaída en la serie global

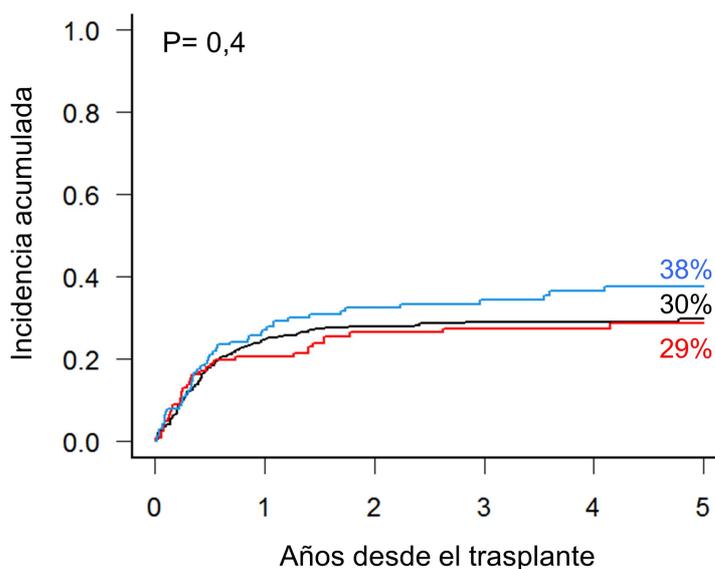
El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de MRT, siendo a los 5 años 38% (IC 95%: 29-46) en la incompatibilidad mayor y bidireccional, 30% (IC 95%: 25-35) en los trasplantes ABO compatibles y 29% (IC 95%: 21-38) en la incompatibilidad menor ( $P = 0,4$ ) (Figura 26). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 35).

**Tabla 35.** MRT según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	30 (25-35)	0,4
	I. menor	126	29 (21-38)	
	I. mayor y bidireccional	138	38 (29-46)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	24 (17-31)	0,9
	I. menor	43	18 (8-33)	
	I. mayor y bidireccional	51	23( 12-36)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	33 (19-48)	0,2
	I. menor	17	18 (4-39)	
	I. mayor y bidireccional	19	42 (13-69)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	43 (33-53)	0,5
	I. menor	55	43 (29-56)	

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
	I. mayor y bidireccional	59	53 (39-65)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	18 (8-31)	0,1
	I. menor	11	18 (3-46)	
	I. mayor y bidireccional	9	44 (14-72)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.



En riesgo						
ABO id.	338	180	133	101	84	60
I. menor	126	67	49	39	31	21
I. mayor y bid.	138	69	47	34	26	23

**Figura 26.** Incidencia acumulada de MRT según el tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.10 Supervivencia libre de enfermedad

Doscientos dieciséis pacientes permanecían vivos y libres de recaída a una mediana de tiempo de 53 meses postrasplante (extremos, 12-135). La mediana de SLE se alcanzó a los 15,5 meses. La SLE a 1, 3 y 5 años fue 54% (IC 95%: 50-58), 39% (IC 95%: 36-44) y 36% (IC 95%: 32-40), respectivamente (Figura 27). La SLE a los 5 años fue 46% (IC 95%: 39-52) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 41% (IC 95%: 28-53) en el haploidéntico, 36% (IC 95%: 21-50) en el de DNE y 22% (IC 95%: 17-28) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 28).

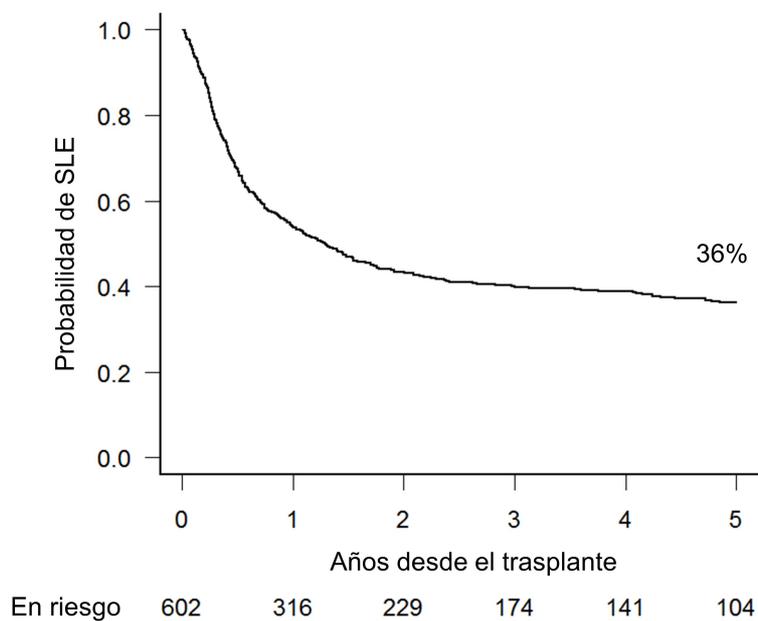


Figura 27. SLE en la serie global

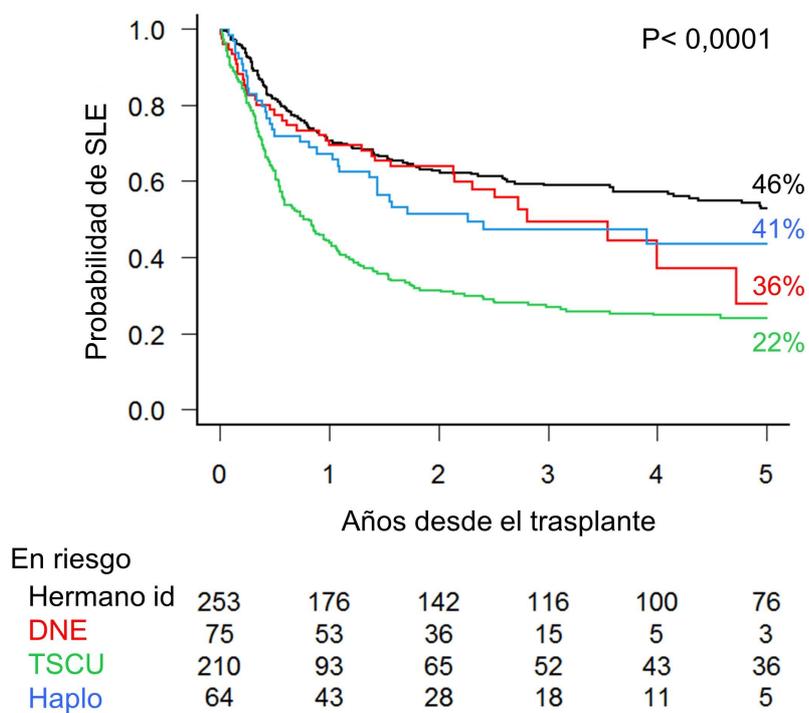


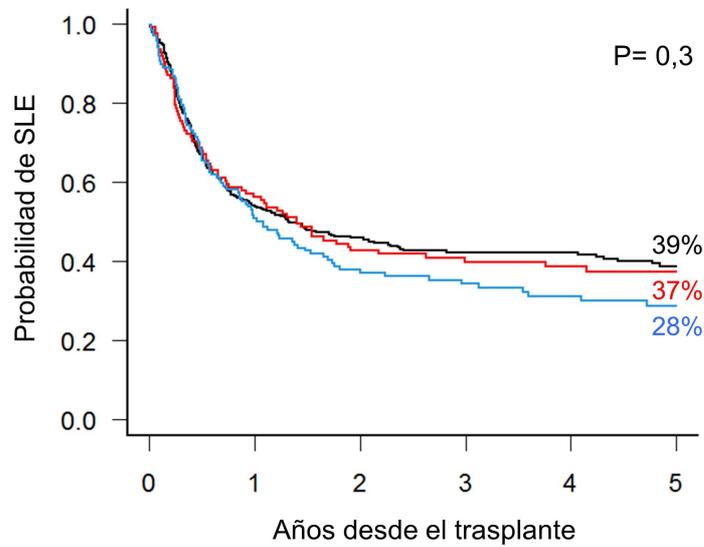
Figura 28. SLE según el tipo de trasplante

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la SLE, siendo a los 5 años 39% (IC 95%: 33-44) en los trasplantes ABO compatibles, 37% (IC 95%: 29-46) en la incompatibilidad menor y 28% (IC 95%: 21-37) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,3$ ) (Figura 29). En cambio, en el trasplante haploidéntico, la SLE fue 55% (IC 95%: 30-78) en la incompatibilidad menor, 46% (IC 95%: 31-61) en los trasplantes ABO compatibles y 0% en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,02$ ) (Figura 30) (Tabla 36).

**Tabla 36.** SLE según el tipo de compatibilidad ABO

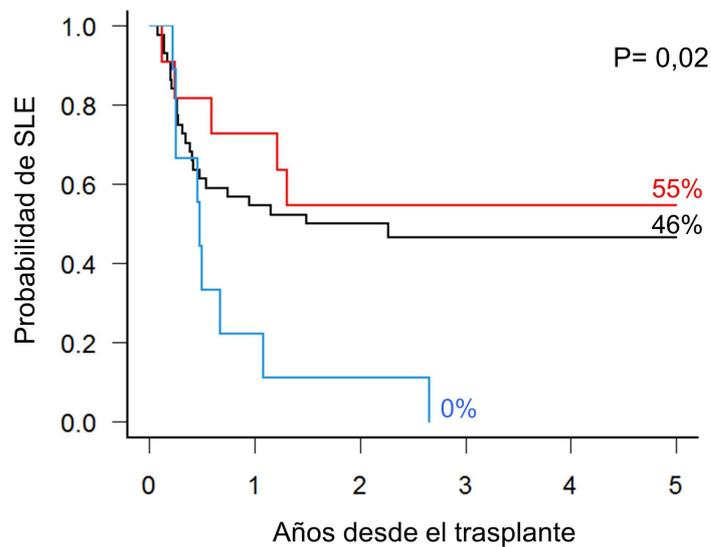
Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% SLE a 5 años (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	39 (33-44)	0,3
	I. menor	126	37 (29-46)	
	I. mayor y bidireccional	138	28 (21-37)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	48 (39-56)	0,8
	I. menor	43	48 (31-62)	
	I. mayor y bidireccional	51	41 (27-54)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	40 (24-56)	0,6
	I. menor	17	38 (14-61)	
	I. mayor y bidireccional	19	0	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	22 (14-31)	0,7
	I. menor	55	26 (15-38)	
	I. mayor y bidireccional	59	19 (10-30)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	46 (31-61)	<b>0,02</b>
	I. menor	11	55 (30-78)	
	I. mayor y bidireccional	9	0	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; SLE = supervivencia libre de enfermedad; IC = intervalo de confianza.



En riesgo	0	1	2	3	4	5
ABO id.	338	180	133	101	84	60
I. menor	126	67	49	39	31	21
I. mayor y bid.	138	69	47	34	26	23

**Figura 29.** SLE según el tipo de compatibilidad ABO

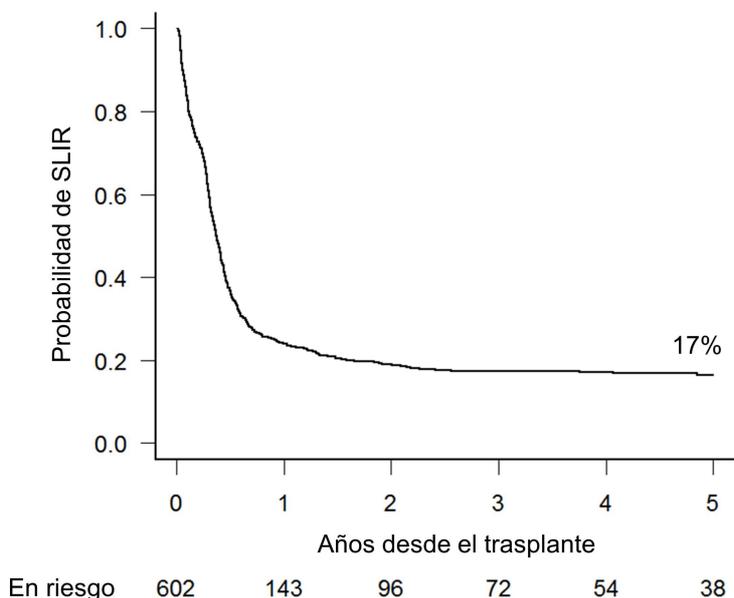


En riesgo	0	1	2	3	4	5
ABO id.	44	24	17	11	7	3
I. menor	11	8	6	4	2	1
I. mayor y bid.	9	2	1	0	0	0

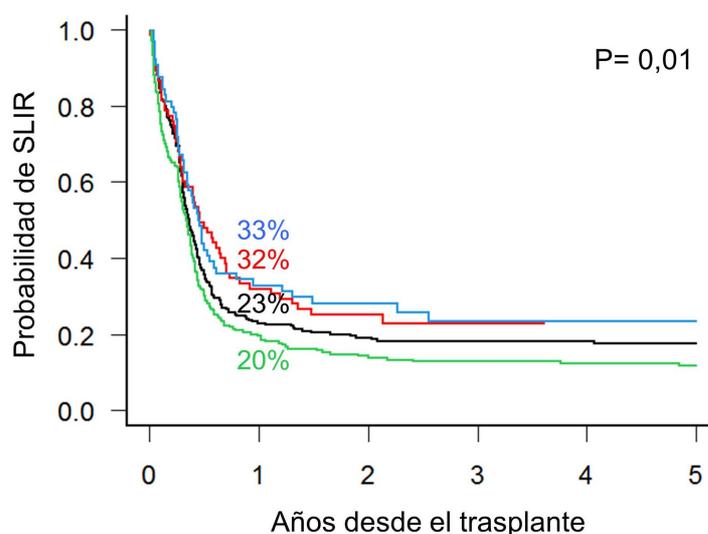
**Figura 30.** SLE según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante haploidentico

**5.2.11 Supervivencia libre de EICR y de recaída**

Noventa y nueve pacientes permanecían vivos y libres de EICR aguda grado III-IV, EICR crónica y recaída a una mediana de tiempo de 44 meses postrasplante (extremos, 12-133). La mediana de SLIR se alcanzó a los 4,4 meses. La SLIR a los 100 días, a los 365 días y a los 5 años fue 65% (IC 95%: 61-69), 24% (IC 95%: 21-27) y 17% (IC 95%: 13-19), respectivamente (Figura 31). La SLIR al año fue 33% (IC 95%: 22-44) en el trasplante haploidéntico, 32% (IC 95%: 22-43) en el de DNE, 23% (IC 95%: 18-38) en el de hermano HLA idéntico y 20% (IC 95%: 15-25) en el TSCU ( $P=0,01$ ) (Figura 32).



**Figura 31.** SLIR en la serie global



En riesgo

Hermano id	253	57	40	32	27	21
DNE	75	24	12	5	0	0
TSCU	210	41	30	25	22	16
Haplo	64	21	14	10	5	1

**Figura 32.** SLIR según el tipo de trasplante

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la SLIR, siendo al año 27% (IC 95%: 20-35) en la incompatibilidad menor, 25% (IC 95%: 20-30) en los trasplantes ABO compatibles y 19% (IC 95%: 13-26) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,7$ ) (Figura 33). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 37).

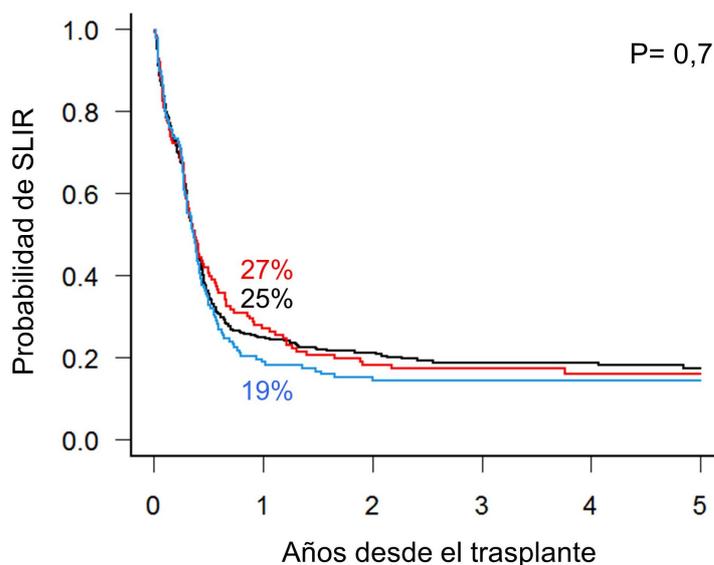
**Tabla 37.** SLIR según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% SLIR al año (IC 95%)	P
Serie global	ABO idéntico	338	25 (20-30)	0,7
	I. menor	126	27 (20-35)	
	I. mayor y bidireccional	138	19 (13-26)	
Hermano HLA-id	ABO idéntico	159	24 (18-31)	0,8
	I. menor	43	26 (14-39)	
	I. mayor y bidireccional	51	18 (9-29)	
DNE	ABO idéntico	39	31 (17-45)	0,8

Resultados

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% SLIR al año (IC 95%)	P
	I. menor	17	29 (11-51)	
	I. mayor y bidireccional	19	37 (17-58)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	19 (12-27)	0,9
	I. menor	55	24 (14-35)	
	I. mayor y bidireccional	59	17 (9-28)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	36 (23-50)	0,1
	I. menor	11	46 (17-71)	
	I. mayor y bidireccional	9	0	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; SLIR = supervivencia libre de injerto contra huésped y recaída; IC = intervalo de confianza.

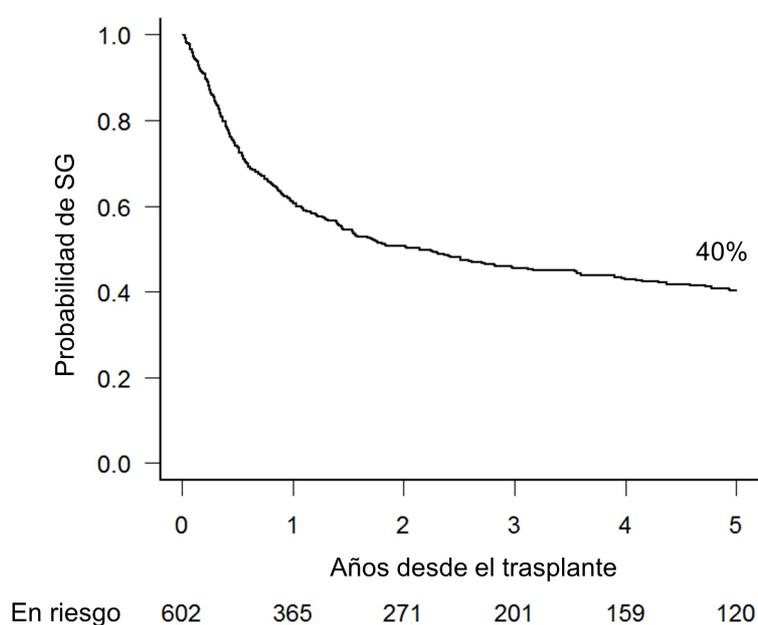


En riesgo						
ABO id.	338	83	57	41	31	21
I. menor	126	34	21	18	13	8
I. mayor y bid.	138	26	18	13	10	9

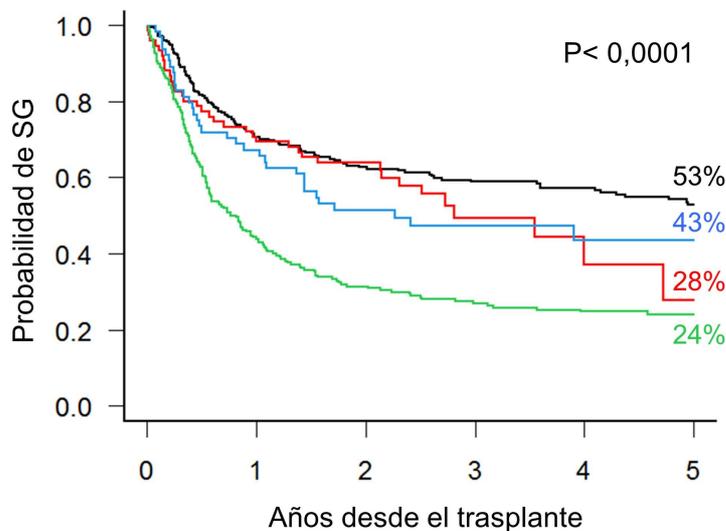
Figura 33. SLIR según el tipo de compatibilidad ABO

### 5.2.12 Supervivencia global

Doscientos cincuenta pacientes permanecían vivos a una mediana de tiempo de 52 meses postrasplante (extremos, 3-140). La mediana de SG fue 26 meses. La SG de la serie global a 1, 3 y 5 años fue 60% (IC 95%: 57-65), 46% (IC 95%: 44-50) y 40% (IC 95%: 36-44), respectivamente (Figura 34). La SG a los 5 años fue 53% (IC 95%: 46-59) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 43% (IC 95%: 30-57) en el haploidéntico, 28 % (IC 95%: 10-49) en el de DNE y 24% (IC 95%: 19-30) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 35).



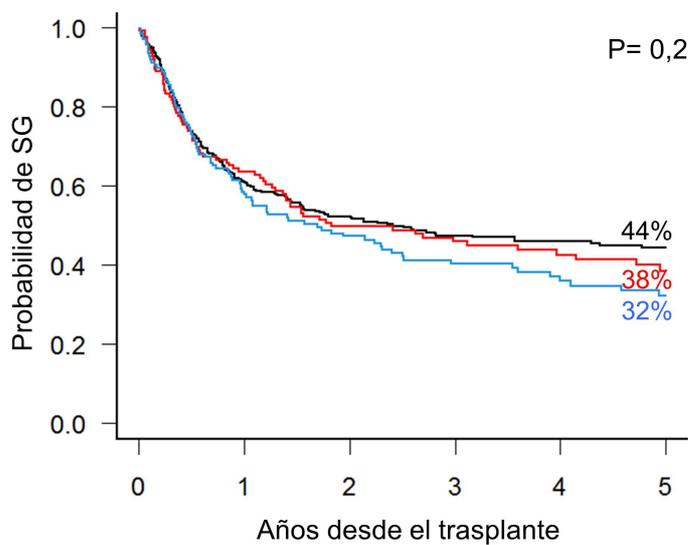
**Figura 34.** Supervivencia de la serie global



En riesgo						
Hermano id	253	176	142	116	100	76
DNE	75	53	36	15	5	3
TSCU	210	93	65	52	43	36
Haplo	64	43	28	18	11	5

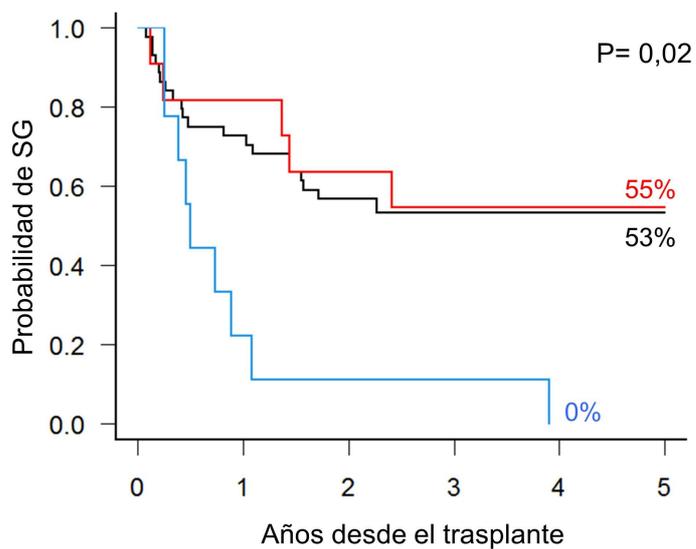
**Figura 35.** SG según el tipo de trasplante

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la SG, siendo a los 5 años 44% (IC 95%: 39-50) en los trasplantes ABO compatibles, 38% (IC 95%: 29-48) en la incompatibilidad menor y 32% (IC 95%: 24-41) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,2$ ) (Figura 36). En cambio, en el trasplante haploidéntico, la SG fue 55% (IC 95%: 30-78) en la incompatibilidad menor, 53% (IC 95%: 37-47) en los trasplantes ABO compatibles y 0% en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,022$ ) (Figura 37) (Tabla 38). De los 9 pacientes que recibieron un alo-TPH haploidéntico con incompatibilidad mayor, 4 fallecieron por recaída, 3 por una EICR y 2 debido a una infección.



En riesgo						
ABO id.	338	205	154	113	92	69
I. menor	126	80	58	46	36	24
I. mayor y bid.	138	80	59	42	31	27

Figura 36. SG según el tipo de compatibilidad ABO



En riesgo						
ABO id.	44	32	20	13	9	4
I. menor	11	9	7	4	2	1
I. mayor y bid.	9	2	1	1	0	0

Figura 37. SG según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante haploidentico

**Tabla 38.** SG según el tipo de compatibilidad ABO

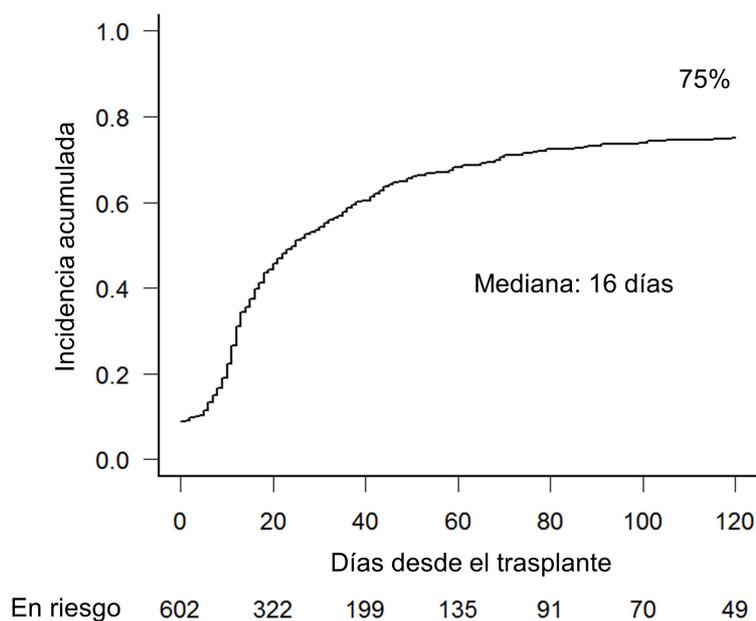
Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	% SG a 5 años (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	44 (39-50)	0,2
	I. menor	126	38 (29-48)	
	I. mayor y bidireccional	138	32 (24-41)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	55 (47-63)	0,7
	I. menor	43	49 (30-63)	
	I. mayor y bidireccional	51	49 (34-63)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	42 (24-61)	0,8
	I. menor	17	39 (9-69)	
	I. mayor y bidireccional	19	0	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	24 (16-33)	0,7
	I. menor	55	27 (16-39)	
	I. mayor y bidireccional	59	22 (13-34)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	53 (37-67)	<b>0,002</b>
	I. menor	11	55 (30-78)	
	I. mayor y bidireccional	9	0	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza.

### 5.3 Requerimientos transfusionales

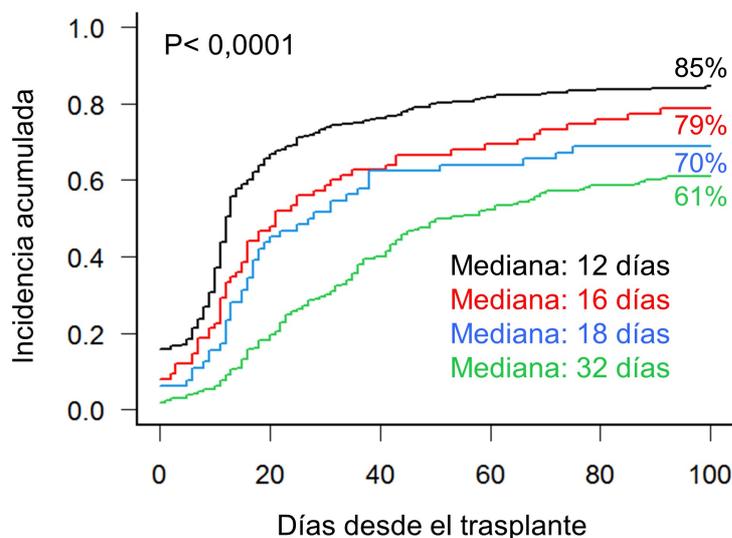
#### 5.3.1 Independencia transfusional de hemáties

Ochenta pacientes murieron antes de poder evaluarse la independencia transfusional de hemáties y 25 pacientes recayeron entre los días +14 y +248 postrasplante sin evidencia de independencia transfusional de hemáties. Quince pacientes adicionales no fueron evaluables por fallo de injerto primario y cinco por fallo de injerto secundario. El resto de pacientes alcanzaron la independencia transfusional de hemáties a una mediana de tiempo de 16 días (extremos, 0-308). La incidencia acumulada de independencia transfusional a los 30 días fue 54% (IC 95%: 50-58), a los 90 días 73% (IC 95%: 70-77) y a los 120 días 75% (IC 95%: 71-79) (Figura 38).



**Figura 38.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hemáties

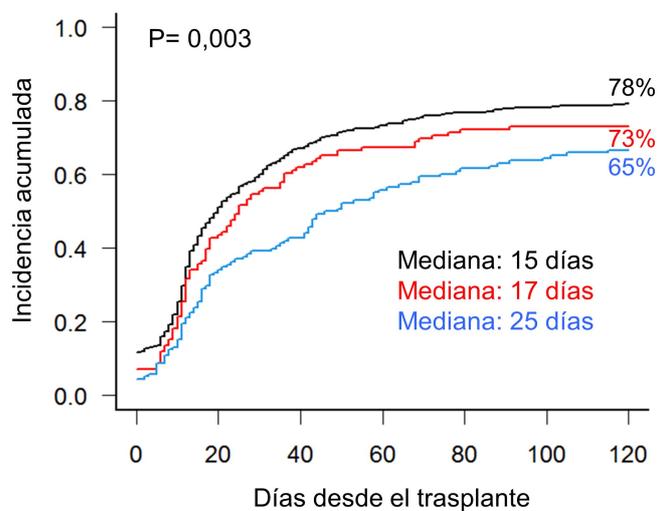
La mediana de tiempo de independencia transfusional fue 12 días en el alo-TPH de hermano HLA idéntico (con un máximo de 308 días), 16 días en el de DNE (con un máximo de 260 días), 18 días en el haploidéntico (con un máximo de 232 días) y 32 días en el TSCU (con un máximo de 287 días). La incidencia acumulada de independencia transfusional de hemáties a los 100 días fue 85% (IC 95%: 80-88) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 79% (IC 95%: 67-86) en el de DNE, 70% (IC 95%: 56-79) en el haploidéntico y 61% (IC 95%: 54-67) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 39). Sin embargo, no hubo diferencias entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal, siendo 88% (IC 95%: 72-95) en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 81% (IC 95%: 65-91) en el de DNE y 69% (IC 95%: 56-79) en el haploidéntico ( $P = 0,1$ ).



En riesgo						
Hermano id	253	86	53	39	28	24
DNE	75	37	24	16	10	6
TSCU	210	163	99	61	40	30
Haplo	64	36	23	19	13	10

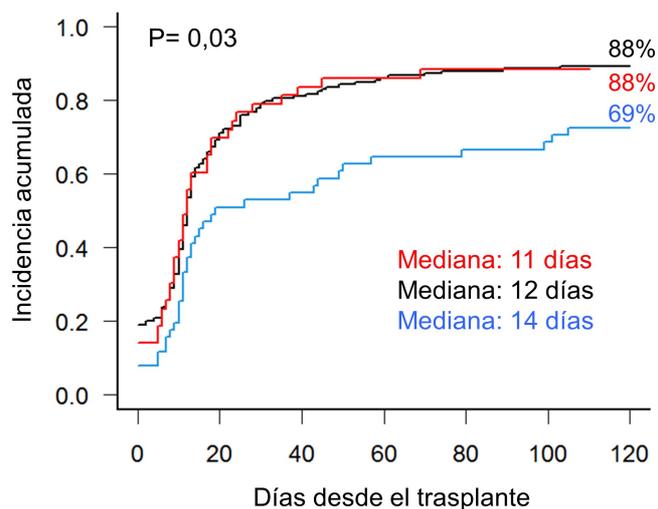
**Figura 39.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hemáties según el tipo de trasplante

La mediana de tiempo de independencia transfusional de hemáties fue 15 días (con un máximo de 287 días) en los trasplantes ABO compatibles, 17 días (con un máximo de 232 días) en la incompatibilidad menor y 25 días (con un máximo de 308 días) en la incompatibilidad mayor y bidireccional. La incidencia acumulada de independencia transfusional de hemáties fue distinta según el tipo de compatibilidad ABO, siendo a los 100 días 78% (IC 95%: 73-82) en los trasplantes ABO compatibles, 73% (IC 95%: 64-80) en la incompatibilidad menor y 65% (IC 95%: 56-72) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P = 0,003$ ) (Figura 40). En el subanálisis por tipo de trasplante, también hubo diferencias significativas en el de hermano HLA idéntico, siendo la incidencia acumulada 69% (IC 95%: 54-80) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 88% en los ABO compatibles y en la incompatibilidad menor (IC 95%: 83-93 y 73-95, respectivamente) ( $P = 0,03$ ) (Figura 41). En cambio, no hubo diferencias significativas en el resto de modalidades de trasplante (Tabla 39).



En riesgo							
ABO id.	338	163	93	63	39	32	21
I. menor	126	71	39	25	15	9	6
I. mayor y bid.	138	88	67	47	37	29	22

**Figura 40.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO



En riesgo							
ABO id.	159	48	26	18	10	9	6
I. menor	43	13	5	4	3	1	0
I. mayor y bid.	51	25	22	17	15	14	11

**Figura 41.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO en el trasplante de hermano HLA idéntico

**Tabla 39.** Independencia transfusional de hematíes según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 100 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	ABO idéntico	338	15	78 (73-82)	<b>0,003</b>
	I. menor	126	17	73 (64-80)	
	I. mayor y bidireccional	138	25	65 (64-80)	
<b>Hermano HLA-id</b>	ABO idéntico	159	12	88 (83-93)	<b>0,03</b>
	I. menor	43	11	88 (73-95)	
	I. mayor y bidireccional	51	14	69 (54-80)	
<b>DNE</b>	ABO idéntico	39	16	77 (60-88)	0,9
	I. menor	17	12	77 (44-92)	
	I. mayor y bidireccional	19	20	84 (51-93)	
<b>TSCU</b>	ABO idéntico	96	32	63 (52-71)	0,7
	I. menor	55	27	60 (46-72)	
	I. mayor y bidireccional	59	41	59 (45-71)	
<b>Haploidéntico</b>	ABO idéntico	44	17	75 (59-86)	0,1
	I. menor	11	22	73 (32-92)	
	I. mayor y bidireccional	9	23	33 (7-64)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

En la Tabla 40 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de la independencia transfusional de hematíes. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente como factor de riesgo para alcanzar una independencia transfusional de hematíes más tardía y desfavorable fueron:

- Incompatibilidad ABO mayor o bidireccional (Figura 40).
- Trasplante haploidéntico y TSCU (Figura 39).
- Estadio intermedio y avanzado de la enfermedad al trasplante (Figura 42).
- HCT-CI alto (Figura 43).
- Profilaxis de la EICR con CY-PT (Figura 44).
- Transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante (Figura 45).
- Desarrollo de una EICR aguda grado III-IV.
- Desarrollo de un SOS.

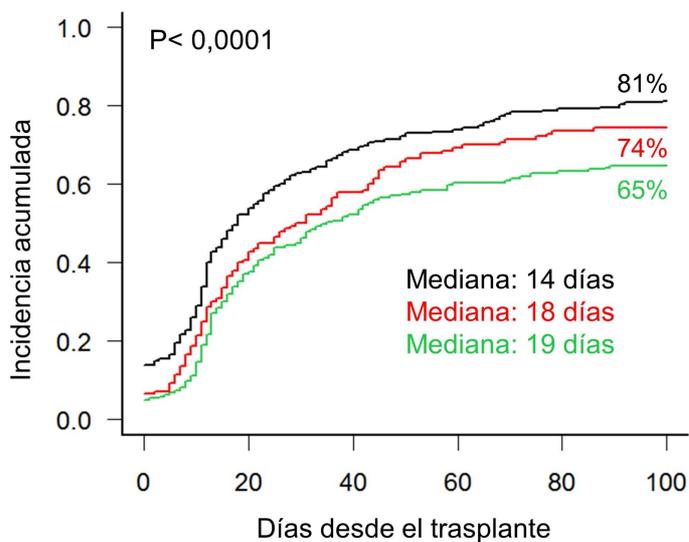
Tabla 40. Factores que influyen en la independencia transfusional de hemáties

Variables	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	Mediana (días)	% IA (100 días)	P	HR (IC 95%)	P	
Compatibilidad ABO	ABO idéntico	15	78	0,003	Referencia	
	I. menor	17	73		0,96 (0,75-1,23)	0,7
	I. mayor y bid.	25	65		0,56 (0,43-0,72)	<0,0001
Tipo de TPH	Hermano HLA-id	12	85	<0,0001	Referencia	
	DNE	16	79			
	Haploidéntico	18	70		0,67 (0,47-0,96)	0,03
	TSCU	32	61		0,47 (0,24-0,98)	0,05
Compatibilidad Rh	Idéntico	15	75	0,07		
	No idéntico	23	70			
Edad	<40	18	81	0,056		
	≥40	16	71			
Diagnóstico	LMA	18	75	0,03		
	MM	20	81			
	LMC	27	86			
	LLA	29	79			
	SMD	30	72			
	SLPC	30	68			
	SMPC	74	57			
Estadio de la enfermedad	Precoz	14	81	<0,0001	Referencia	
	Intermedio	18	74		0,76 (0,57-0,98)	0,04
	Avanzado	19	65		0,76 (0,6-0,96)	0,03
Hb previa al trasplante, g/L	<105	13	70	0,013		
	≥105	20	78			
HCT-CI	Bajo/intermedio	16	78	<0,0001	Referencia	
	Alto	18	65		0,72 (0,58-0,9)	0,003
Estado CMV	Negativo	14	82	0,018		
	Positivo	17	71			
Acondicionamiento	AMA	17	78	0,09		
	AIR	16	68			
Profilaxis de la EICR	CsA + MTX	11	85	<0,0001	Referencia	
	CY-PT	19	78		0,74 (0,56-0,97)	0,03
	CsA + MMF/PDN	30	60			
Transfusión de CH 10 días previos	No	13	81	<0,0001	Referencia	
	Sí	25	62		0,74 (0,59-0,95)	0,01
*EICR aguda III-IV	-	-	-	-	0,49 (0,32-0,7)	0,0002
*SOS	-	-	-	-	0,38 (0,18-0,80)	0,01
*Cistitis hemorrágica	-	-	-	-		

## Resultados

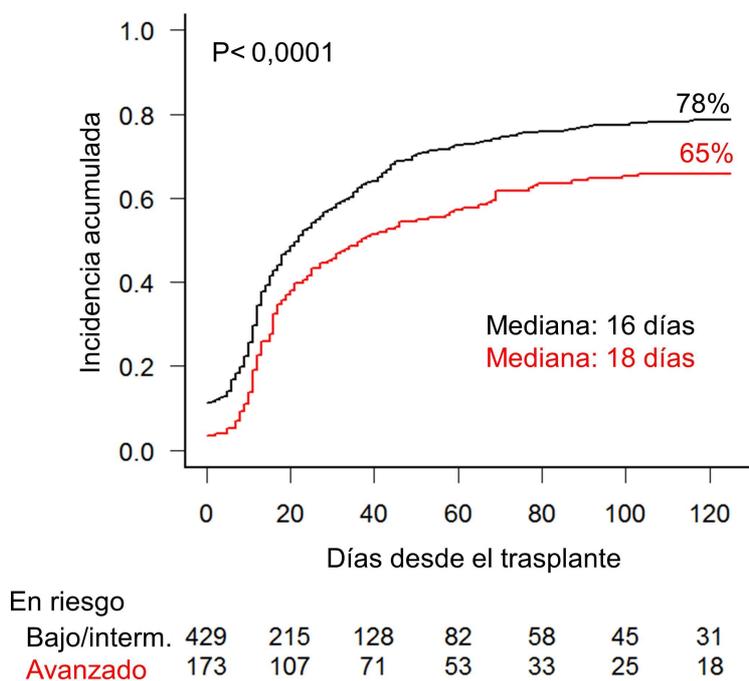
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CMV = citomegalovirus; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina; LMA = leucemia mieloide aguda; MM = mieloma múltiple; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; EICR = enfermedad injerto contra receptor; CH = concentrado de hematíes; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; I. = incompatibilidad; AMA = acondicionamiento mieloablativo; AIR = acondicionamiento de intensidad reducida; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexato; PDN = prednisona; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante; MMF = micofenolato mofetilo; IA = incidencia acumulada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Variables tiempo-dependientes.

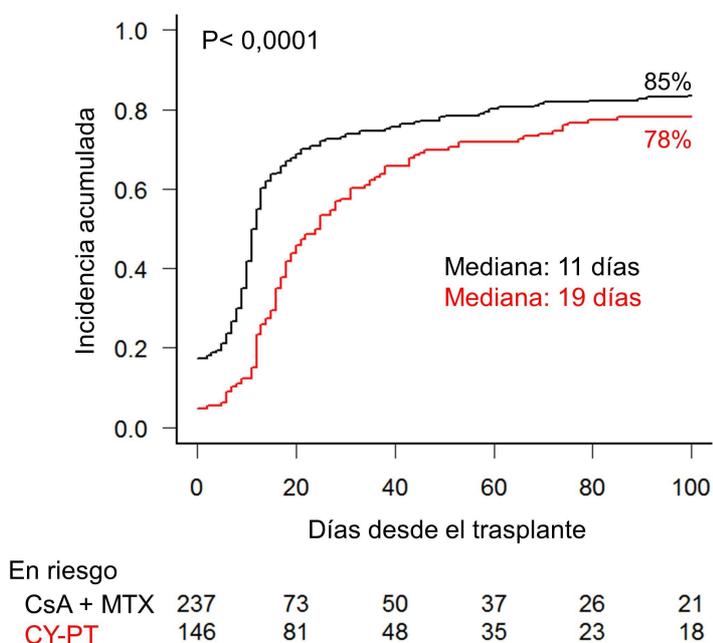


En riesgo						
Precoz	255	117	65	46	30	22
Intermedio	140	81	52	30	19	13
Avanzado	207	124	82	59	42	35

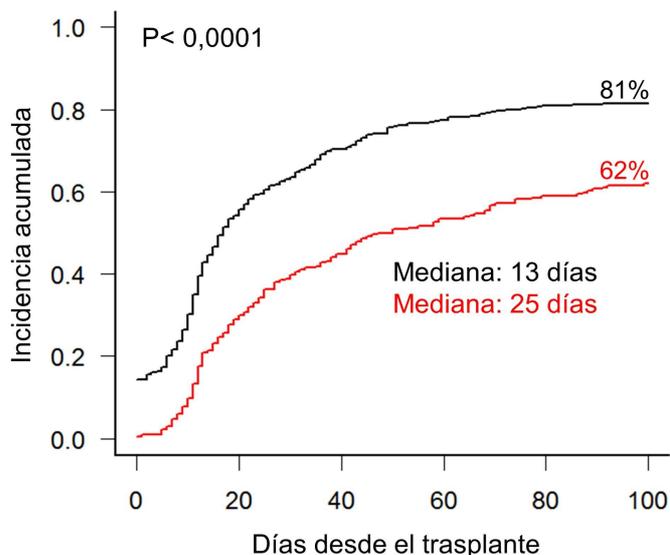
**Figura 42.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el estadio de la enfermedad



**Figura 43.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según el HCT-CI



**Figura 44.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según la profilaxis de la EICR

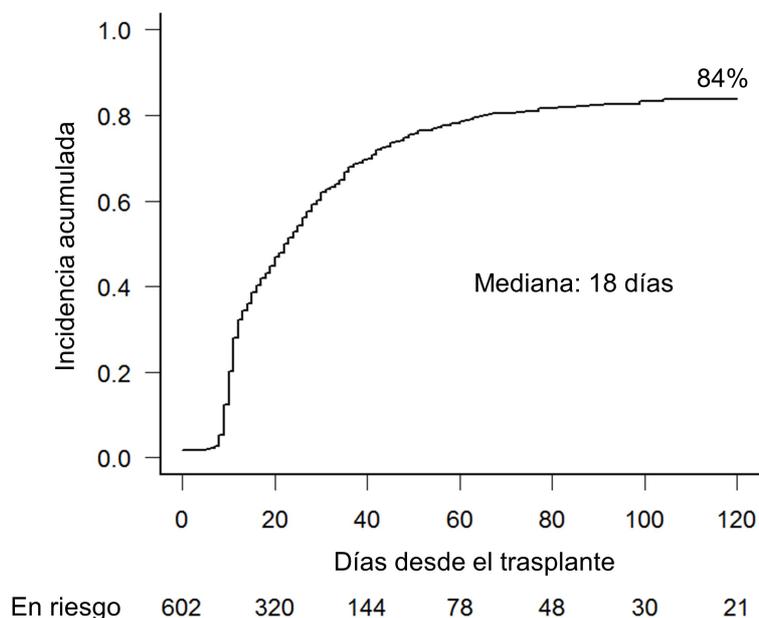


En riesgo						
No transfu.	368	163	88	54	33	26
Sí transfu.	234	159	111	81	58	44

**Figura 45.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de hematíes según la transfusión de CH en los 10 días previos al trasplante

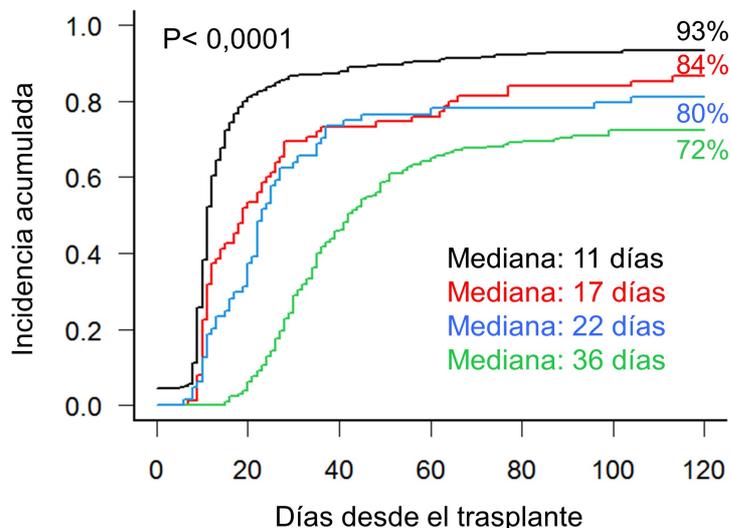
### 5.3.2 Independencia transfusional de plaquetas

Cincuenta y seis pacientes murieron antes de poder evaluarse la independencia transfusional de plaquetas y 12 pacientes recayeron entre los días +14 y +248 postrasplante sin evidencia de independencia transfusional de plaquetas. Quince pacientes adicionales no fueron evaluables por fallo de injerto primario y cinco por fallo de injerto secundario. El resto de pacientes alcanzaron la independencia transfusional de plaquetas a una mediana de tiempo de 18 días (extremos, 0-231). La incidencia acumulada de independencia transfusional a los 30 días fue 62% (IC 95%: 58-66), a los 90 días 83% (IC 95%: 80-85) y a los 120 días 84% (IC 95%: 81-87) (Figura 46).



**Figura 46.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas

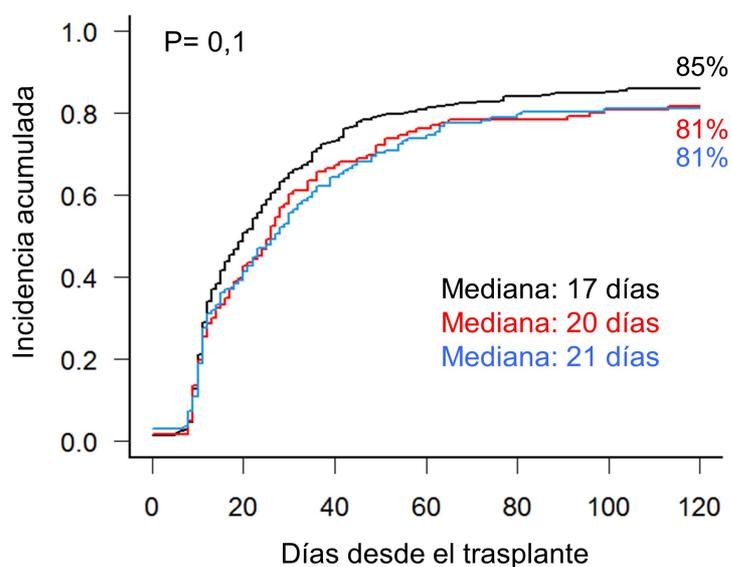
La mediana de tiempo de independencia transfusional de plaquetas fue 11 días (con un máximo de 154 días) en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 17 días (con un máximo de 231 días) en el de DNE, 22 días (con un máximo de 173 días) en el haploidéntico y 35 días (con un máximo de 178 días) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ) (Figura 47). La incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas a los 100 días fue 93% (IC 95%: 89-96) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 85% (IC 95%: 75-92) en el de DNE, 80% (IC 95%: 67-89) en el haploidéntico y 72% (IC 95%: 66-78) en el TSCU ( $P < 0,0001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal, siendo 88% (IC 95%: 72-95) en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, 86% (IC 95%: 71-94) en el de DNE y 81% (IC 95%: 68-89) en el haploidéntico ( $P = 0,7$ ).



En riesgo							
Hermano id	253	50	26	18	13	9	7
DNE	75	33	15	11	5	3	1
TSCU	210	193	87	37	22	13	9
Haplo	64	44	16	12	8	5	4

**Figura 47.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el tipo de trasplante

La mediana de tiempo de independencia transfusional de plaquetas fue 17 días (con un máximo de 178 días) en los trasplantes ABO compatibles, 20 días (con un máximo de 142 días) en la incompatibilidad menor y 21 días (con un máximo de 231 días) en la incompatibilidad mayor y bidireccional ( $P=0,1$ ). El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en la incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas, siendo a los 100 días 85% (IC 95%: 81-89) en los trasplantes ABO compatibles y 81% en la incompatibilidad menor y mayor y bidireccional (IC 95%: 73-87 y 74-87, respectivamente) ( $P=0,1$ ) (Figura 48). El tipo de compatibilidad ABO tampoco mostró diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante (Tabla 41).



En riesgo

ABO id.	338	165	74	41	25	18	12
I. menor	126	75	33	15	9	5	2
I. mayor y bid.	138	80	37	22	14	7	7

**Figura 48.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el tipo de compatibilidad ABO

**Tabla 41.** Independencia transfusional de plaquetas según el tipo de compatibilidad ABO

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 100 días (IC 95%)	P
Serie global	ABO idéntico	338	17	85 (81-89)	0,1
	I. menor	126	20	81 (73-87)	
	I. mayor y bidireccional	138	21	81 (74-87)	
Hermano HLA-id	ABO idéntico	159	11	93 (88-96)	0,9
	I. menor	43	11	91 (76-97)	
	I. mayor y bidireccional	51	11	94 (81-98)	
DNE	ABO idéntico	39	19	85 (68-93)	0,8
	I. menor	17	12	83 (48-95)	
	I. mayor y bidireccional	19	17	90 (56-98)	
TSCU	ABO idéntico	96	35	74 (64-82)	0,9
	I. menor	55	35	71 (57-81)	
	I. mayor y bidireccional	59	33	71 (57-81)	
Haploidéntico	ABO idéntico	44	22	82 (66-91)	0,1

## Resultados

Tipo de TPH	Compatibilidad ABO	N	Mediana (días)	% IA a 100 días (IC 95%)	P
	I. menor	11	22	91 (51-99)	
	I. mayor y bidireccional	9	26	57 (18-82)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; I. = incompatibilidad; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

En la Tabla 42 se resume el análisis univariable y multivariable de la incidencia acumulada de la independencia transfusional de plaquetas. Las variables que mostraron tener un valor pronóstico independiente como factor de riesgo para alcanzar una independencia transfusional de plaquetas más tardía y desfavorable fueron:

- Trasplante de DNE y TSCU (Figura 47).
- Estadio intermedio y avanzado de la enfermedad al trasplante.
- HCT-CI alto.
- Profilaxis de la EICR con CY-PT.
- Transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante.
- Desarrollo de una EICR aguda grado III-IV.
- Desarrollo de un SOS.

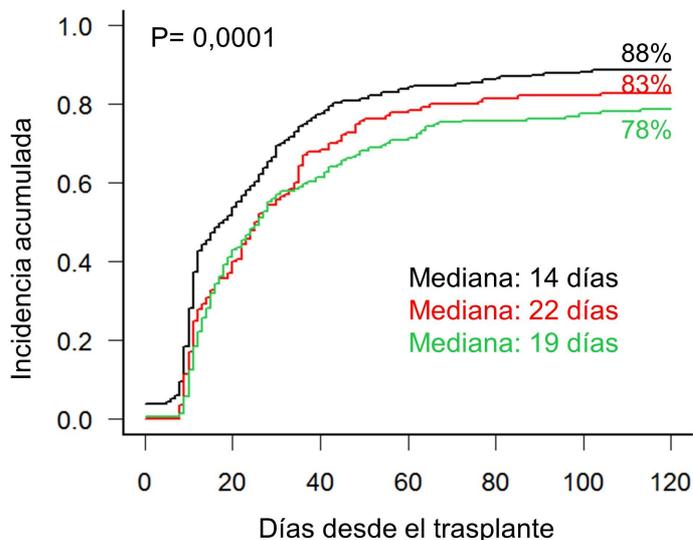
**Tabla 42.** Factores que influyen en la independencia transfusional de plaquetas

Variables		Análisis univariable			Análisis multivariable	
		Mediana (días)	% IA (100 días)	P	HR (IC 95%)	P
<b>Compatibilidad ABO</b>	ABO idéntico	17	85	0,03	Referencia	0,4
	No idéntico	20	81		0,91 (0,74-1,1)	
<b>Tipo de TPH</b>	Hermano HLA-id	11	93	<0,0001	Referencia	<b>0,03</b>
	DNE	17	84		0,64 (0,44-0,93)	
	Haploidéntico	22	80			
	TSCU	35	72		0,19 (0,09-0,37)	
<b>Compatibilidad Rh</b>	Idéntico	17	84	0,099		
	No idéntico	26	79			
<b>Diagnóstico</b>	LMC	17	86	0,024		
	MM	19	81			
	LMA	20	86			
	SLPC	22	80			

Variables		Análisis univariable			Análisis multivariable	
		Mediana (días)	% IA (100 días)	P	HR (IC 95%)	P
	LLA	28	87			
	SMD	28	77			
	SMPC	39	68			
Estadio de la enfermedad	Precoz	14	88	0,0001	Referencia	
	Intermedio	22	83		0,75 (0,58-0,96)	<b>0,03</b>
	Avanzado	19	78		0,63 (0,48-0,83)	<b>0,001</b>
Hb previa al trasplante, g/L	<90	26	78	0,025		
	≥90	22	85			
HCT-CI	Bajo/intermedio	17	86	0,001	Referencia	
	Avanzado	20	76		0,73 (0,58-0,92)	<b>0,008</b>
Estado CMV	Negativo	15	82	0,02		
	Positivo	19	87			
Profilaxis de la EICR	CsA + MTX	11	92	<0,0001	Referencia	
	CY-PT	21	84		0,43 (0,31-0,61)	<b>&lt;0,0001</b>
	CsA + MMF/PDN	34	74			
Transfusión de CH 10 días previos	No	14	87	0,0002	Referencia	
	Sí	24	74		0,71 (0,55-0,9)	<b>0,004</b>
*EICR aguda III-IV	-	-	-	-	0,45 (0,27-0,75)	<b>0,002</b>
*SOS	-	-	-	-	0,31 (0,16-0,65)	<b>0,001</b>
*Cistitis hemorrágica	-	-	-	-		

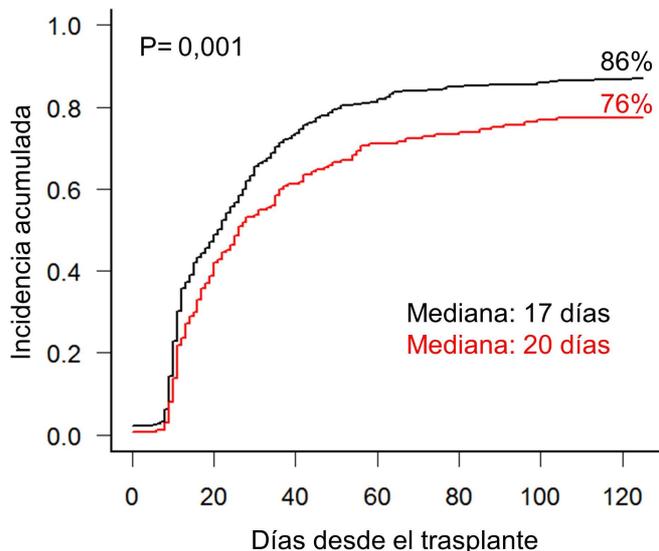
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CMV = citomegalovirus; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina; LMA = leucemia mieloide aguda; MM = mieloma múltiple; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; EICR = enfermedad injerto contra receptor; CH = concentrado de hematíes; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; I. = incompatibilidad; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexato; PDN = prednisona; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante; MMF = micofenolato mofetilo; IA = incidencia acumulada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Variables tiempo-dependientes.



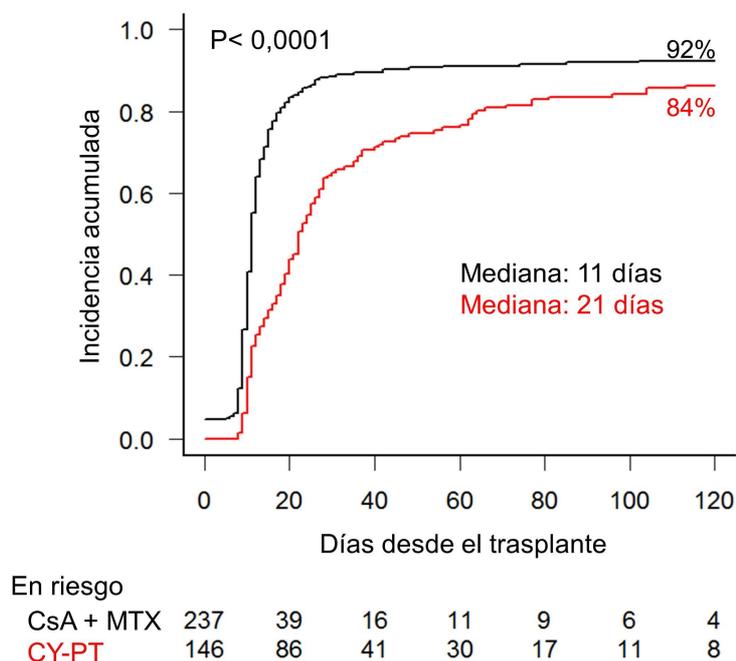
En riesgo							
Precocoz	255	118	43	22	15	8	7
Intermedio	140	86	37	17	9	6	4
Avanzado	207	116	64	39	24	16	10

**Figura 49.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según el estadio de la enfermedad

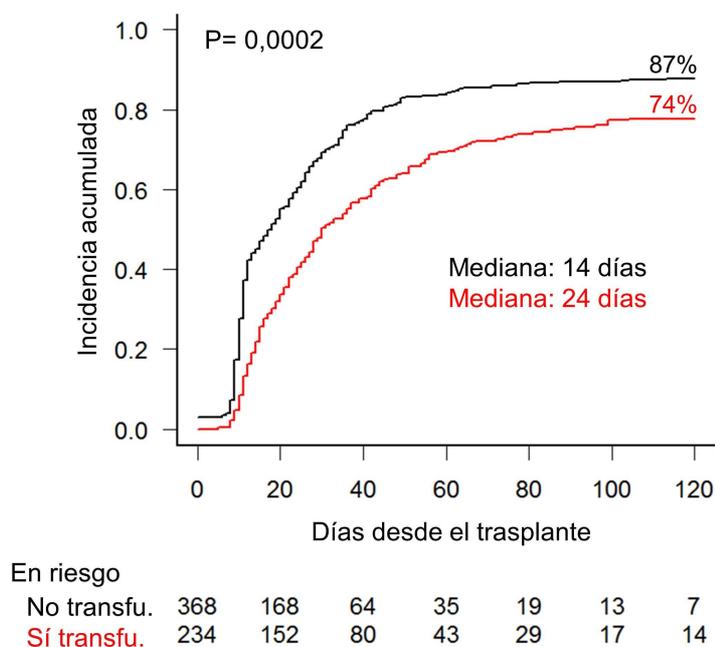


En riesgo							
Bajo/interm.	429	216	89	46	25	16	10
Avanzado	173	104	55	32	23	14	11

**Figura 50.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según HCT-CI



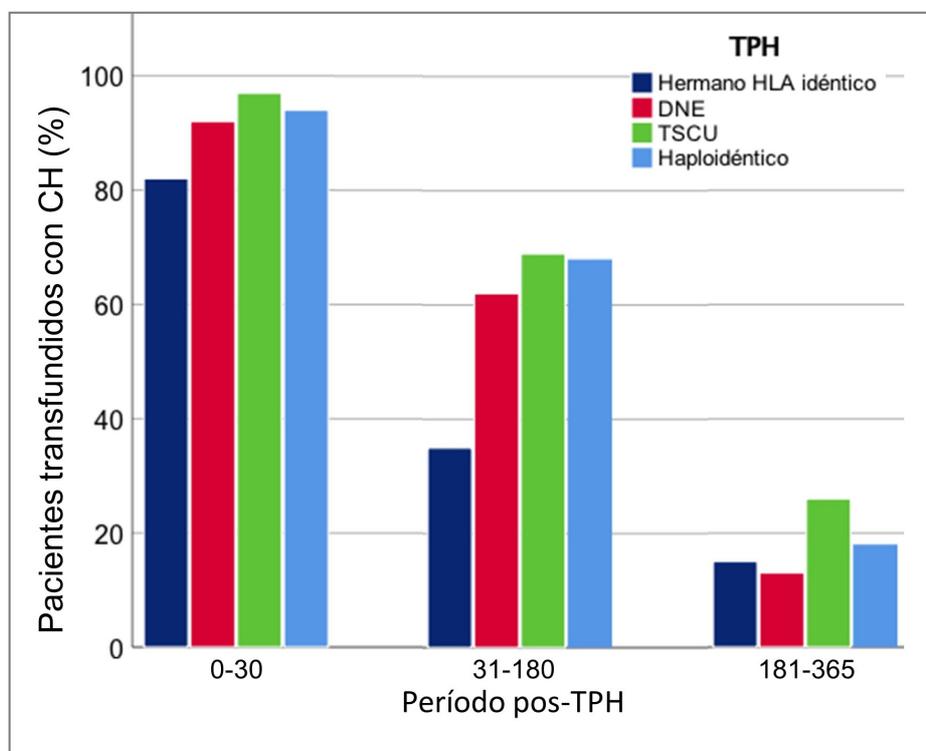
**Figura 51.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según profilaxis de la EICR



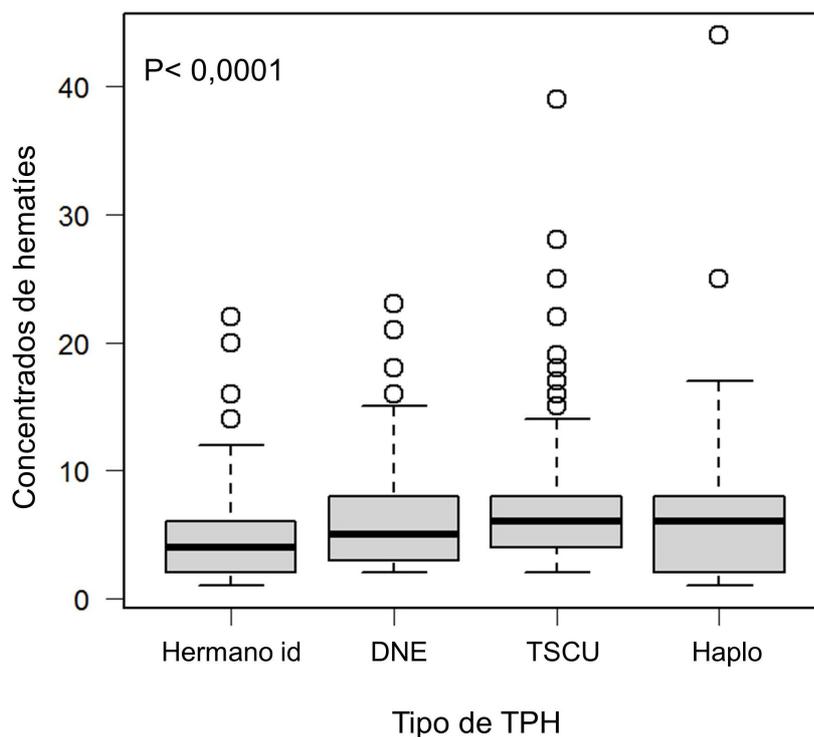
**Figura 52.** Incidencia acumulada de independencia transfusional de plaquetas según la transfusión de CH en los 10 días previos al trasplante

### 5.3.3 Requerimientos transfusionales de la serie global

La Tabla 43 y la Tabla 44 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en diversos periodos durante el primer año postrasplante. En los primeros 30 días, 516 pacientes (89%) fueron transfundidos con hemáties, siendo esta proporción mayor en el TSCU (97%), seguido del trasplante haploidéntico (94%), el de DNE (92%) y el de hermano HLA idéntico (82%) ( $P < 0,0001$ ) (Figura 53). La mediana de concentrados de hemáties recibidos fue 5 (extremos, 1-44), siendo 6 en el trasplante haploidéntico y en el TSCU (extremos, 1-64 y 1-39, respectivamente), 5 (extremos, 1-23) en el de DNE y 4 (extremos, 1-22) en el de hermano HLA idéntico ( $P < 0,0001$ ) (Figura 54).

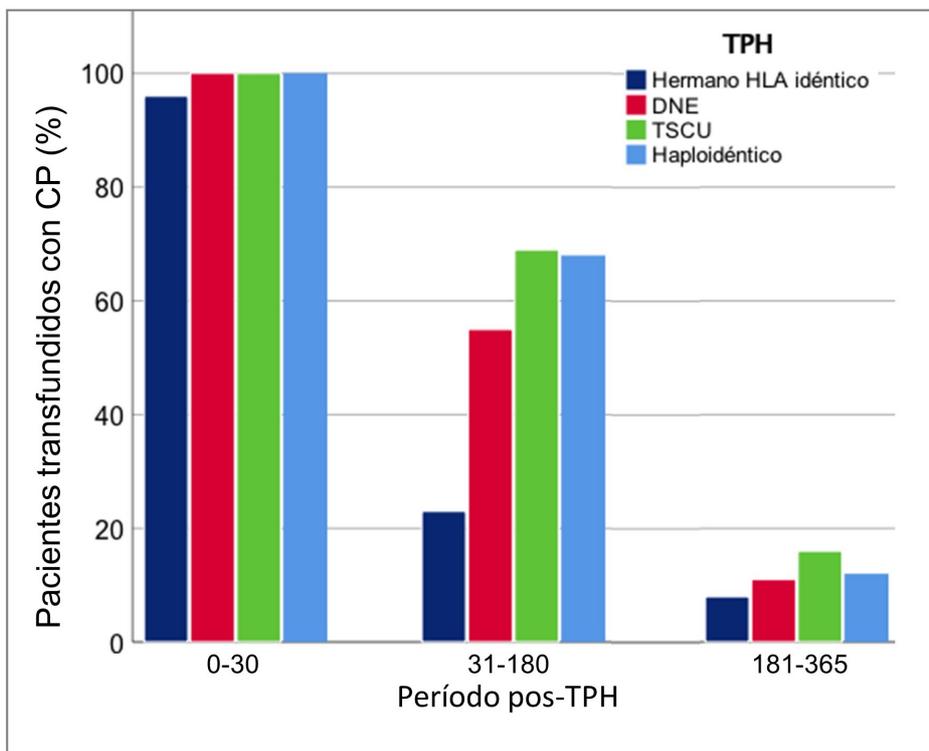


**Figura 53.** Pacientes transfundidos con CH según el tipo de trasplante

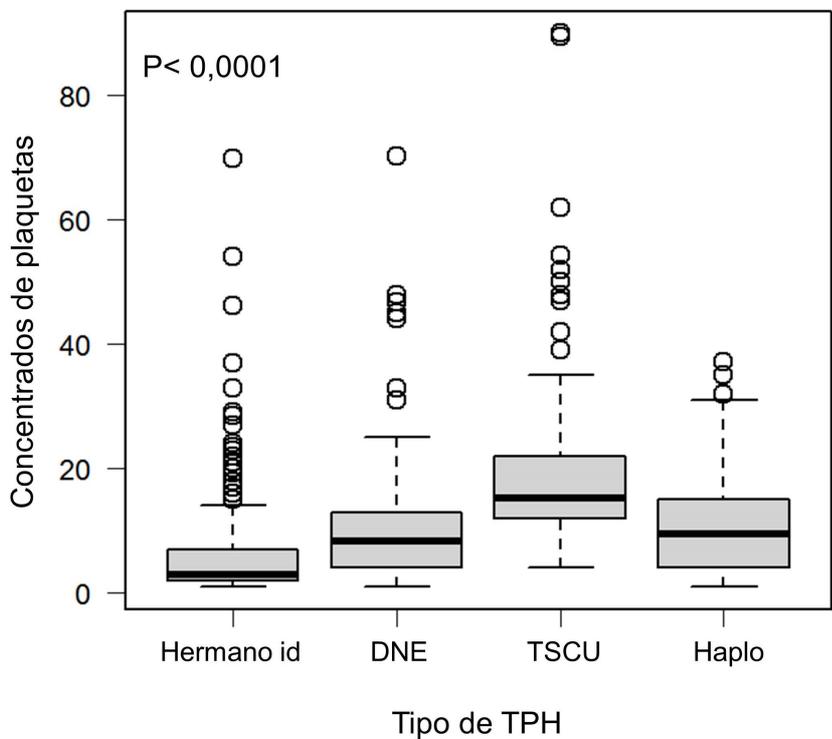


**Figura 54.** Transfusiones de CH durante los primeros 30 días postrasplante

Quinientos cincuenta y seis pacientes (98%) fueron transfundidos con plaquetas, siendo esta proporción menor en el trasplante de hermano HLA idéntico que en el resto de trasplantes (96% vs. 100%;  $P=0,002$ ) (Figura 55). La mediana de concentrados de plaquetas recibidos fue 9 (extremos, 1-90), siendo 15 (extremos, 4-90) en el TSCU, 10 (extremos, 1-37) en el trasplante haploidéntico, 8 (extremos, 1-70) en el de DNE y 3 (extremos, 1-70) en el de hermano HLA idéntico ( $P < 0,0001$ ) (Figura 56). En cambio, no hubo diferencias significativas en los requerimientos de hematíes ni de plaquetas entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal ( $P = 0,7$  y  $P = 0,1$ , respectivamente).



**Figura 55.** Pacientes transfundidos con CP según el tipo de trasplante



**Figura 56.** Transfusiones de CP durante los primeros 30 días postrasplante

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre los concentrados de hematíes y los concentrados de plaquetas transfundidos durante los 30 primeros días postrasplante ( $\rho = 0,63$ ;  $P < 0,0001$ ). Veintinueve pacientes (5%) recibieron una mediana de 2 unidades de PFC (extremos, 1-21). El tipo de trasplante no mostró diferencias significativas en la proporción de pacientes transfundidos con plasma ni en las transfusiones de plasma recibidas en los primeros 30 días postrasplante ( $P = 0,4$  y  $P = 0,2$ , respectivamente).

Entre los días +31 y +180 postrasplante, 205 pacientes (51%) recibieron una mediana de 6 concentrados de hematíes (extremos, 1-127), y 180 pacientes (45%) una mediana de 7 concentrados de plaquetas (extremos, 1-206). La proporción de pacientes transfundidos con hematíes y plaquetas fue mayor en el TSCU (69%, respectivamente), seguido del trasplante haploidéntico (68%, respectivamente), el de DNE (62% y 55%, respectivamente) y el de hermano HLA idéntico (35% y 23%, respectivamente) ( $P < 0,0001$  y  $P < 0,0001$ , respectivamente) (Figura 53 y Figura 55). En cambio, no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes transfundidos con hematíes ni con plaquetas entre las distintas modalidades de trasplante cuando se empleó la CY-PT como profilaxis de la EICR de manera universal ( $P = 0,2$  y  $P = 0,3$ , respectivamente).

Entre los días +181 y +365 postrasplante, 56 pacientes (18%) recibieron una mediana de 7 concentrados de hematíes (extremos, 1-53), y 35 pacientes (11%) una mediana de 7 concentrados de plaquetas (extremos, 1-187), sin hallarse diferencias significativas según el tipo de trasplante.

**Tabla 43.** Pacientes transfundidos

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
0-30	Evaluables, n	577	248	72	193	64	
	Transfundidos con CH, n (%)	516 (89)	202 (82)	66 (92)	188 (97)	60 (94)	<0,0001
	Transfundidos con CP, n (%)	566 (98)	237 (96)	72 (100)	193 (100)	64 (100)	0,002
31-180	Evaluables, n	399	189	55	115	40	
	Transfundidos con CH, n (%)	205 (51)	66 (35)	34 (62)	78 (69)	27 (68)	<0,0001
	Transfundidos con CP, n (%)	180 (45)	44 (23)	30 (55)	79 (69)	27 (68)	<0,0001
181-365	Evaluables, n	316	155	45	82	34	

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
	<b>Transfundidos con CH, n (%)</b>	56 (18)	23 (15)	6 (13)	21 (26)	6 (18)	0,1
	<b>Transfundidos con CP, n (%)</b>	35 (11)	13 (8)	5 (11)	13 (16)	4 (12)	0,3

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

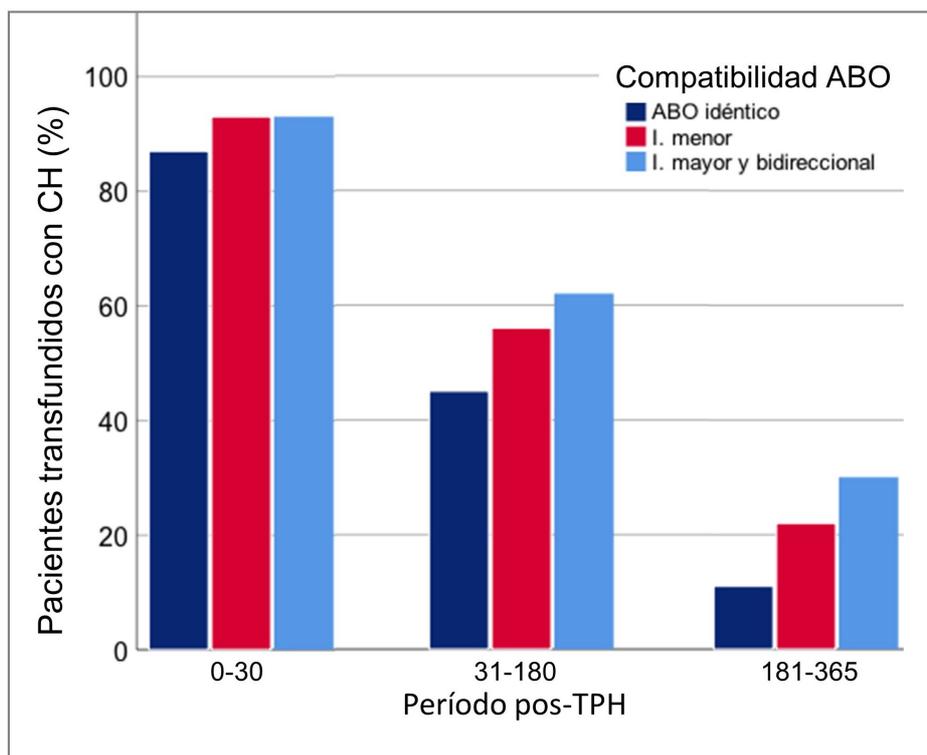
**Tabla 44.** Transfusiones recibidas

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
<b>0-30</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	5 (1-44)	4 (1-22)	5 (1-23)	6 (1-39)	6 (1-64)	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	9 (1-90)	3 (1-70)	8 (1-70)	15 (4-90)	10 (1-37)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>31-180</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	6 (1-127)	6 (1-63)	6 (2-127)	6 (2-101)	6 (1-34)	0,9
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	7 (1-206)	10 (1-206)	10 (1-82)	7 (1-105)	4 (1-90)	0,4
<b>181-365</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	7 (1-53)	6 (1-25)	5 (2-53)	10 (1-34)	7 (2-41)	0,4
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	7 (1-187)	7 (1-39)	2 (1-188)	4 (1-28)	10 (1-58)	0,9

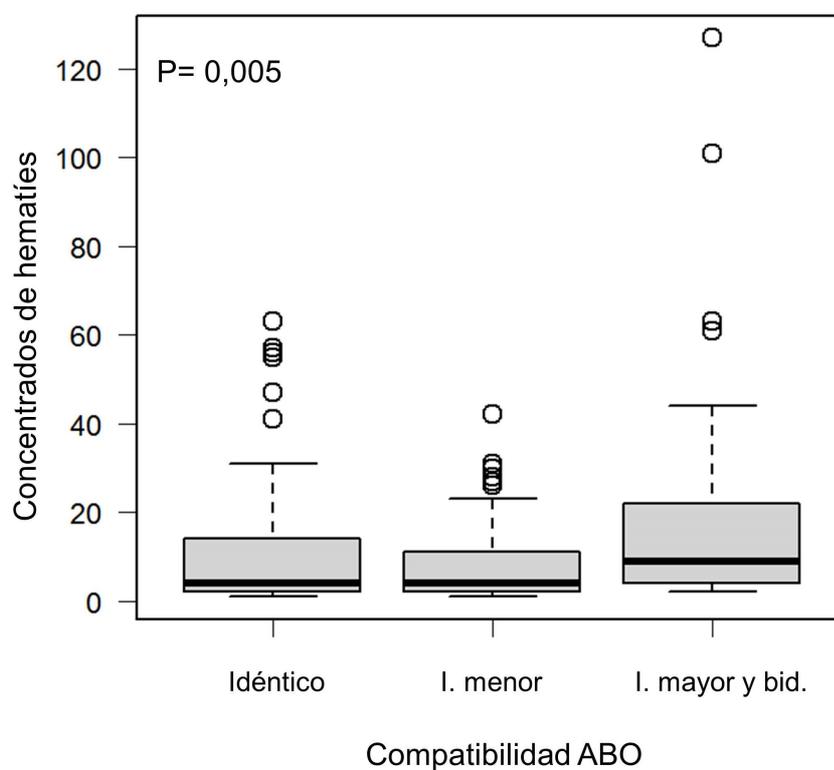
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

#### 5.3.4 Requerimientos transfusionales según tipo de compatibilidad ABO

La Tabla 45 y la Tabla 46 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en diversos periodos durante el primer año postrasplante según el tipo de compatibilidad ABO. En los tres periodos analizados, la proporción de pacientes transfundidos con hematíes fue mayor en la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional (93%, 62% y 30%, respectivamente), seguida de la incompatibilidad menor (93%, 56% y 22%, respectivamente) y los trasplantes ABO compatibles (89%, 51% y 18%, respectivamente) ( $P=0,03$ ,  $P=0,01$  y  $P=0,0009$ , respectivamente) (Figura 57). También hubo diferencias significativas en las transfusiones de concentrados de hematíes recibidas entre los días +31 y +180, siendo la mediana 9 (extremos, 2-127) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 4 en la incompatibilidad menor y en los trasplantes ABO idénticos (extremos, 1-42 y 1-63, respectivamente) ( $P=0,005$ ) (Figura 58).



**Figura 57.** Pacientes transfundidos con CH según el tipo de compatibilidad ABO



**Figura 58.** Transfusiones de CH entre el día +30 y +180 postrasplante según el tipo de compatibilidad ABO

El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en el requerimiento transfusional de plaquetas ni de plasma en ninguno de los tres periodos analizados.

**Tabla 45.** Pacientes transfundidos según el tipo de compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	Evaluables, n	577	326	120	131	
	Transfundidos con CH, n (%)	516 (89)	282 (87)	112 (93)	122 (93)	<b>0,03</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	566 (98)	320 (98)	118 (98)	128 (98)	0,9
31-180	Evaluables, n	399	224	82	93	
	Transfundidos con CH, n (%)	205 (51)	101 (45)	46 (56)	58 (62)	<b>0,01</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	180 (45)	90 (40)	41 (50)	49 (53)	0,08
181-365	Evaluables, n	316	180	67	69	
	Transfundidos con CH, n (%)	56 (18)	20 (11)	15 (22)	21 (30)	<b>0,0009</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	35 (11)	17 (9)	10 (15)	8 (12)	0,4

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

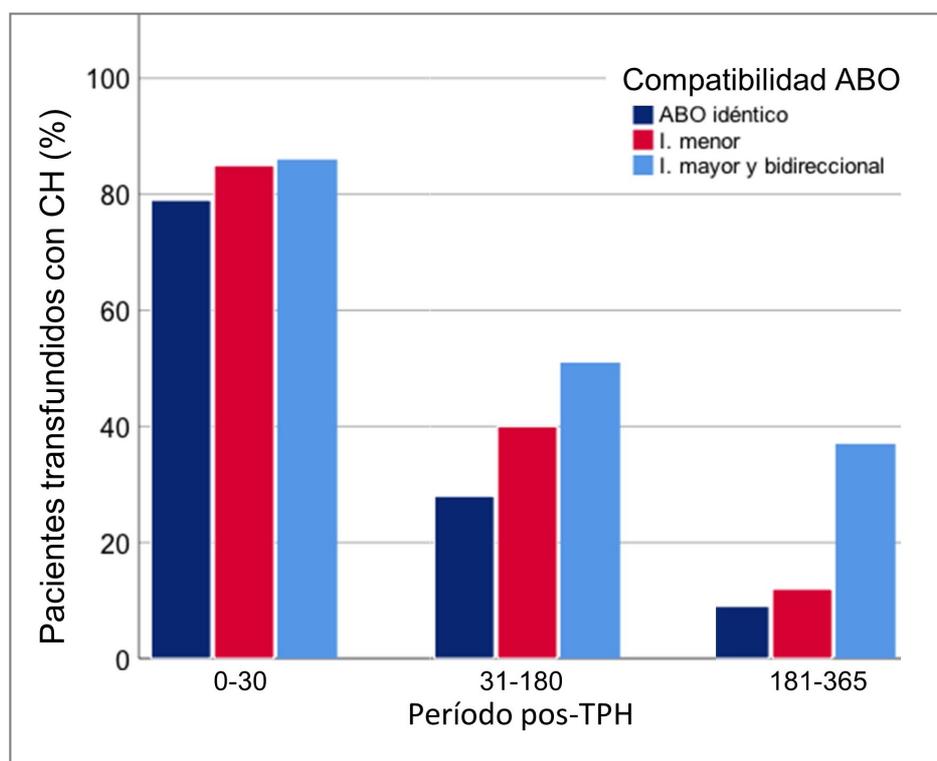
**Tabla 46.** Transfusiones según el tipo de compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	CH, mediana (extremos)	5 (1-44)	5 (1-44)	6 (2-22)	4 (1-39)	0,08
	CP, mediana (extremos)	9 (1-90)	8 (1-90)	11 (1-52)	10 (1-62)	0,08
31-180	CH, mediana (extremos)	6 (1-127)	4 (1-63)	4 (1-42)	9 (2-127)	<b>0,005</b>
	CP, mediana (extremos)	7 (1-206)	6 (1-206)	7 (1-64)	11 (1-110)	0,5
181-365	CH, mediana (extremos)	7 (1-53)	8 (1-53)	6 (1-25)	8 (1-53)	0,9
	CP, mediana (extremos)	7 (1-187)	7 (1-131)	6 (1-28)	11 (1-187)	0,6

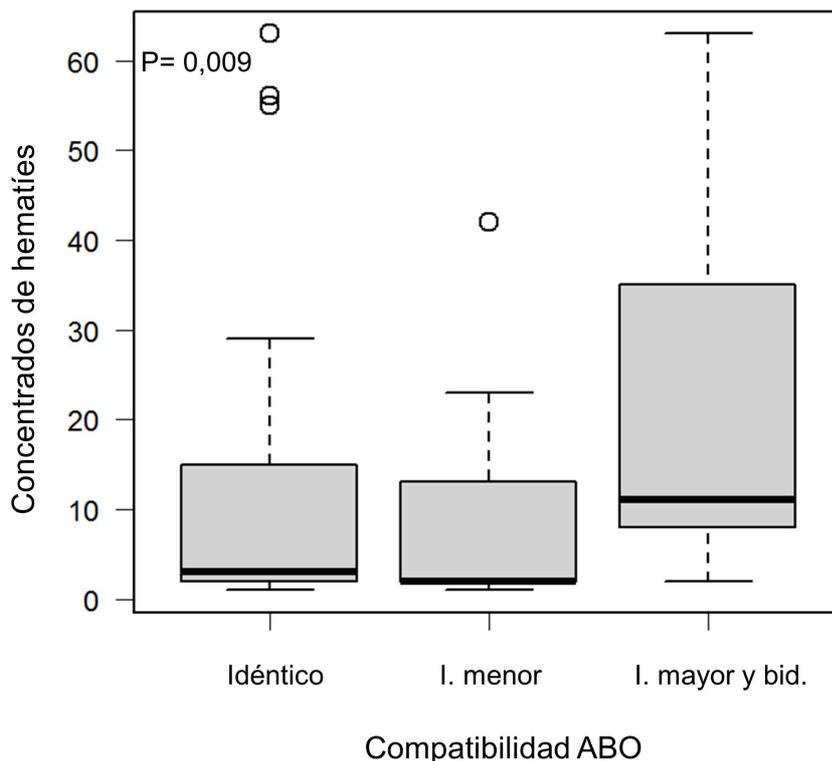
TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

### 5.3.4.1 En el trasplante de hermano HLA idéntico

La Tabla 47 y la Tabla 48 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en el primer año del trasplante de hermano HLA idéntico según el tipo de compatibilidad ABO. La proporción de pacientes transfundidos con hematíes entre los días +31 y +180 y entre los días +181 y +365 fue mayor en la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional (51% y 37%, respectivamente), seguida de la incompatibilidad menor (40% y 12%, respectivamente) y de los trasplantes ABO compatibles (28% y 9%, respectivamente) ( $P=0,02$  y  $P=0,001$ , respectivamente). En cambio, no hubo diferencias significativas en los 30 primeros días del trasplante ( $P=0,4$ ) (Figura 59). La mediana de concentrados de hematíes recibidos entre los días +31 y +180 fue 11 (extremos, 2-63) en la incompatibilidad mayor y bidireccional, 3 (extremos, 1-63) en los trasplantes ABO idénticos y 2 (extremos, 1-43) en la incompatibilidad menor ( $P=0,009$ ) (Figura 60). El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en el requerimiento transfusional de plaquetas en ninguno de los tres periodos analizados.



**Figura 59.** Pacientes transfundidos con CH en el trasplante de hermano HLA idéntico según el tipo de compatibilidad ABO



**Figura 60.** Transfusiones de CH entre el día +30 y +180 del trasplante de hermano HLA idéntico según el tipo de compatibilidad ABO

**Tabla 47.** Pacientes transfundidos en el alo-TPH de hermano HLA idéntico según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	Evaluables, n	248	156	41	51	
	Transfundidos con CH, n (%)	202 (82)	123 (79)	35 (85)	44 (86)	0,4
	Transfundidos con CP, n (%)	237 (96)	150 (96)	39 (95)	48 (94)	0,7
31-180	Evaluables, n	189	118	30	41	
	Transfundidos con CH, n (%)	66 (35)	33 (28)	12 (40)	21 (51)	<b>0,02</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	44 (23)	22 (19)	10 (33)	12 (29)	0,1
181-365	Evaluables, n	155	99	26	30	
	Transfundidos con CH, n (%)	23 (15)	9 (9)	3 (12)	11 (37)	<b>0,001</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	13 (8)	7 (7)	3 (12)	3 (10)	0,6

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

**Tabla 48.** Transfusiones en el alo-TPH de hermano HLA idéntico según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	CH, mediana (extremos)	4 (1-22)	4 (1-14)	4 (2-22)	2 (1-20)	0,1
	CP, mediana (extremos)	3 (1-70)	3 (1-70)	5 (1-38)	4 (1-53)	0,9
31-180	CH, mediana (extremos)	6 (1-63)	3 (1-63)	2 (1-43)	11 (2-63)	<b>0,009</b>
	CP, mediana (extremos)	10 (1-206)	5 (1-206)	6 (1-60)	21 (2-110)	0,1
181-365	CH, mediana (extremos)	6 (1-25)	4 (1-9)	8 (6-25)	6 (2-23)	0,2
	CP, mediana (extremos)	7 (1-39)	7 (1-39)	8 (7-12)	15 (1-22)	0,6

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

### 5.3.4.2 En el trasplante de DNE

La Tabla 49 y la Tabla 50 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en el primer año del trasplante de DNE según el tipo de compatibilidad ABO. No hubo diferencias significativas en el requerimiento transfusional en ninguno de los tres periodos analizados.

**Tabla 49.** Pacientes transfundidos en el alo-TPH de DNE según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	Evaluables, n	72	37	16	19	
	Transfundidos con CH, n (%)	66 (92)	33 (89)	15 (94)	18 (95)	0,9
	Transfundidos con CP, n (%)	72 (100)	37 (100)	16 (100)	19 (100)	0,9
31-180	Evaluables, n	55	28	12	15	
	Transfundidos con CH, n (%)	34 (62)	14 (50)	10 (80)	10 (68)	0,1
	Transfundidos con CP, n (%)	30 (55)	15 (53)	5 (42)	10 (67)	0,5
181-365	Evaluables, n	45	22	9	14	
	Transfundidos con CH, n (%)	6 (13)	2 (9)	0	4 (29)	0,1
	Transfundidos con CP, n (%)	5 (11)	3 (14)	0	2 (14)	0,7

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

**Tabla 50.** Transfusiones en el alo-TPH de DNE según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	CH, mediana (extremos)	5 (1-23)	4 (1-18)	4 (1-22)	7 (1-23)	0,4
	CP, mediana (extremos)	8 (1-70)	9 (1-70)	7 (2-48)	7 (2-49)	0,8
31-180	CH, mediana (extremos)	6 (2-127)	8 (2-35)	3 (2-35)	9 (2-127)	0,1
	CP, mediana (extremos)	10 (1-82)	10 (1-43)	10 (2-35)	4 (1-82)	0,6
181-365	CH, mediana (extremos)	5 (2-53)	6 (1-10)	0	5 (1-53)	0,9
	CP, mediana (extremos)	2 (1-188)	2 (2-12)	0	94 (1-188)	0,8

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

### 5.3.4.3 En el TSCU

La Tabla 51 y la Tabla 52 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en el primer año del TSCU según el tipo de compatibilidad ABO. La proporción de pacientes transfundidos con hematíes entre los días +181 y +365 fue mayor en la incompatibilidad ABO menor que en el resto (46% vs. 17%;  $P=0,04$ ). En cambio, no hubo diferencias significativas en los primeros 30 días ni entre los días +31 y +180 ( $P=0,09$  y  $P=0,4$ , respectivamente). La mediana de concentrados de hematíes recibidos en los 30 primeros días fue 4 (extremos, 1-39) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 6 en la incompatibilidad menor y en los trasplantes ABO idénticos (extremos, 1-19 y 1-28, respectivamente) ( $P=0,03$ ). El tipo de compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en el requerimiento transfusional de plaquetas en ninguno de los tres periodos analizados.

**Tabla 51.** Pacientes transfundidos en el TSCU según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
0-30	Evaluables, n	193	89	52	52	
	Transfundidos con CH, n (%)	188 (97)	86 (97)	51 (98)	51 (98)	0,9
	Transfundidos con CP, n (%)	193 (100)	89 (100)	52 (100)	52 (100)	0,9
31-180	Evaluables, n	115	51	31	33	
	Transfundidos con CH, n (%)	78 (69)	37 (73)	18 (58)	23 (68)	0,4

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
	<b>Transfundidos con CP, n (%)</b>	79 (69)	35 (68)	21 (68)	23 (70)	0,5
<b>181-365</b>	<b>Evaluables, n</b>	82	35	24	23	
	<b>Transfundidos con CH, n (%)</b>	21 (26)	6 (17)	11 (46)	4 (17)	<b>0,04</b>
	<b>Transfundidos con CP, n (%)</b>	13 (16)	5 (14)	6 (25)	2 (9)	0,3

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

**Tabla 52.** Transfusiones en el TSCU según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
<b>0-30</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	6 (1-39)	6 (1-28)	6 (1-19)	4 (1-39)	<b>0,03</b>
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	15 (4-90)	16 (4-90)	15 (5-58)	16 (5-62)	0,6
<b>31-180</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	6 (2-101)	4 (2-59)	7 (2-60)	5 (2-101)	0,5
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	7 (1-105)	6 (1-76)	7 (1-40)	7 (1-105)	0,8
<b>181-365</b>	<b>CH, mediana (extremos)</b>	10 (1-34)	11 (7-34)	6 (1-23)	12 (2-14)	0,3
	<b>CP, mediana (extremos)</b>	4 (1-28)	7 (1-20)	4 (2-28)	4 (2-6)	0,8

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

#### 5.3.4.4 En el trasplante haploidéntico

La Tabla 53 y la Tabla 54 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos y las transfusiones recibidas en el primer año del trasplante haploidéntico según el tipo de compatibilidad ABO. La proporción de pacientes transfundidos con hematíes entre los días +181 y +365 fue mayor en la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional que en el resto (100% vs.13%;  $P=0,03$ ). En cambio, no hubo diferencias significativas en los primeros 30 días ni entre los días +31 y +180 ( $P=0,7$  y  $P=0,5$ , respectivamente). La mediana de concentrados de hematíes recibidos entre los días +31 y +180 fue 23 (extremos, 7-34) en la incompatibilidad mayor y bidireccional y 4 en los trasplantes ABO idénticos y en la incompatibilidad menor (extremos, 1-18 y 2-29, respectivamente) ( $P=0,04$ ). El tipo de

compatibilidad ABO no mostró diferencias significativas en el requerimiento transfusional de plaquetas en ninguno de los tres periodos analizados.

**Tabla 53.** Pacientes transfundidos en el alo-TPH haploidéntico según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
<b>0-30</b>	Evaluables, n	64	44	11	9	
	Transfundidos con CH, n (%)	60 (94)	40 (91)	11 (100)	9 (100)	0,7
	Transfundidos con CP, n (%)	64 (100)	44 (100)	11 (100)	9 (100)	0,9
<b>31-180</b>	Evaluables, n	40	27	9	4	
	Transfundidos con CH, n (%)	27 (68)	17 (63)	6 (68)	4 (100)	0,5
	Transfundidos con CP, n (%)	27 (68)	18 (68)	5 (66)	4 (100)	0,4
<b>181-365</b>	Evaluables, n	34	24	8	2	
	Transfundidos con CH, n (%)	6 (18)	3 (13)	1 (13)	2 (100)	<b>0,03</b>
	Transfundidos con CP, n (%)	4 (12)	2 (8)	1 (13)	1 (50)	0,3

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

**Tabla 54.** Transfusiones en el alo-TPH haploidéntico según la compatibilidad ABO

Periodo pos-TPH	Componentes	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.	P
<b>0-30</b>	CH, mediana (extremos)	6 (1-64)	6 (1-64)	6 (2-18)	8 (2-18)	0,7
	CP, mediana (extremos)	10 (1-37)	9 (1-37)	6 (2-28)	12 (2-22)	0,9
<b>31-180</b>	CH, mediana (extremos)	6 (1-34)	4 (1-18)	4 (2-29)	23 (7-34)	<b>0,04</b>
	CP, mediana (extremos)	4 (1-90)	4 (1-46)	4 (1-25)	36 (1-90)	0,2
<b>181-365</b>	CH, mediana (extremos)	7 (2-41)	9 (4-13)	2 (2-2)	23 (4-41)	0,3
	CP, mediana (extremos)	10 (1-58)	9 (2-18)	1 (1-1)	58 (58-58)	0,3

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; I = incompatibilidad; bid = bidireccional.

### 5.3.5 Factores de riesgo del requerimiento transfusional de hematíes

La Tabla 55 muestra el análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo que influyeron en el requerimiento transfusional de hematíes en los primeros 180 días postrasplante. Las variables que mostraron tener un valor independiente como factor de riesgo para un mayor requerimiento transfusional de hematíes fueron:

- Incompatibilidad ABO mayor o bidireccional.
- TSCU.
- SMPC o SMD/SMPC.
- Estadio avanzado de la enfermedad al trasplante.
- Nivel bajo de hemoglobina pre-trasplante.
- Profilaxis de la EICR con CY-PT.
- Transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante.
- Desarrollo de una EICR aguda grado III-IV.
- Desarrollo de un SOS.

**Tabla 55.** Factores de riesgo del requerimiento transfusional de hematíes

Variables		Análisis univariable		A. multivariable ( $\geq 6$ CH)	
		Mediana CH (día +180)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Compatibilidad ABO</b>	ABO idéntico	6	0,008	Referencia	0,3
	I. menor	7		1,35 (0,78-2,3)	
	I. mayor y bid.	8		2,2 (1,3-3,8)	
<b>Tipo de TPH</b>	Hermano HLA-id	4	<0,0001	Referencia	<b>0,01</b>
	DNE	6			
	Haploidéntico	7			
	TSCU	8		5 (1,4-17)	
<b>Compatibilidad Rh</b>	Idéntico	6	0,02		
	No idéntico	8			
<b>Edad, años</b>	<40	4	0,0005		
	$\geq 40$	6			
<b>Diagnóstico</b>	LMC	4	<0,0001		<b>0,02</b>
	LMA	6		Referencia	
	LLA	6			

Variables		Análisis univariable		A. multivariable (≥6 CH)	
		Mediana CH (día +180)	P	OR (IC 95%)	P
	SMD	6		4,9 (1,3-19)	
	SLPC y MM	6			
	SMPC	19			
Estadio de la enfermedad	Precoz	4	<0,0001	Referencia	<b>0,005</b>
	Intermedio	6			
	Avanzado	8		2,1 (1,3-3,7)	
Hb previa al trasplante, g/L	≥104	4	<0,0001	0,7 (0,65-0,88) <sup>#</sup>	<b>0,0002</b>
	<104	8			
HCT-CI	Bajo/intermedio	6	0,0005		
	Alto	8			
Estado CMV	Negativo	4	0,0002		
	Positivo	6			
Profilaxis de la EICR	CsA + MTX	4	<0,0001	Referencia	<b>0,009</b>
	CY-PT	7		2,5 (1,2-5)	
	CsA + MMF/PDN	8			
Transfusión de CH 10 días previos	No	4	<0,0001	Referencia	<b>0,0006</b>
	Sí	10		2,4 (1,4-3,9)	
*EICR aguda III-IV	No	6	<0,0001	Referencia	<b>&lt;0,0001</b>
	Sí	14		4,9 (2,5-9,4)	
*SOS	No	6	<0,0001	Referencia	<b>0,005</b>
	Sí	20		21,1 (2,4-186)	
*Cistitis hemorrágica	No	6	0,02		
	Sí	8			

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CMV = citomegalovirus; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina; LMA = leucemia mieloide aguda; MM = mieloma múltiple; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; EICR = enfermedad injerto contra receptor; CH = concentrado de hematíes; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; I. = incompatibilidad; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexato; PDN = prednisona; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante; MMF = micofenolato mofetilo; IA = incidencia acumulada; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Variables tiempo-dependientes. #Analizado como variable continua en el multivariable.

### 5.3.6 Supervivencia según las transfusiones de hematíes recibidas

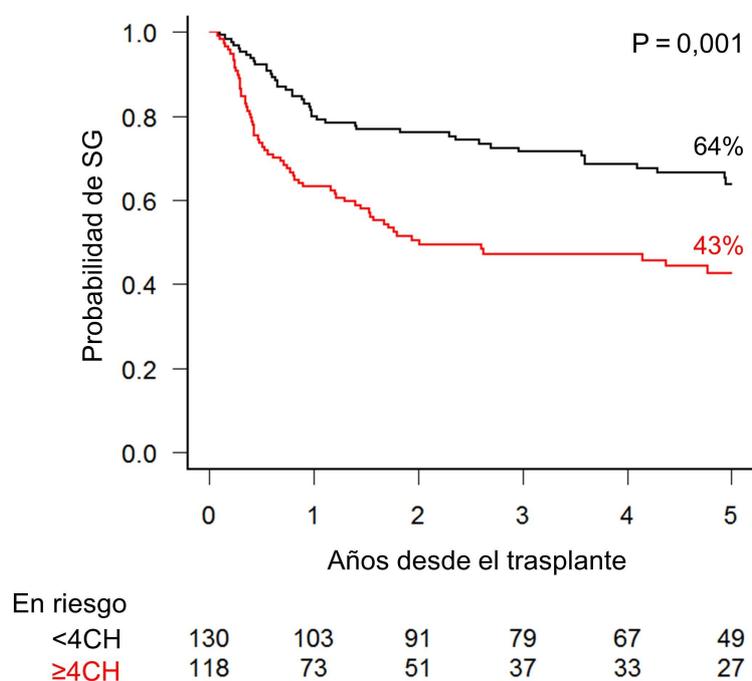
La Tabla 56 muestra la SG a los 5 años según el requerimiento transfusional de hematíes en los 30 primeros días del trasplante. En el trasplante de hermano HLA idéntico, los pacientes que recibieron menos de 4 concentrados de hematíes tuvieron una SG a los 5 años mayor que los que recibieron 4 o más [64% (IC 95%: 54-72) vs.

43% (IC 95%: 33-52);  $P = 0,001$ ] (Figura 61). En el TSCU y en el haploidéntico, con un punto de corte de 6 concentrados de hematíes, los resultados fueron similares: [30% (IC 95%: 20-24) vs. 23% (IC 95%: 15-31);  $P = 0,001$ ] (Figura 62) y [60% (IC 95%: 34-79) vs. 29% (IC 95%: 15-42);  $P = 0,007$ ] (Figura 63), respectivamente.

**Tabla 56.** SG según el requerimiento transfusional de hematíes

Tipo de TPH	CH día +30	N	% SG a 5 años (IC 95%)	P
Hermano HLA-id	<4	130	64 (54-72)	<b>0,001</b>
	≥4	118	43 (33-52)	
DNE	<5	38	41 (20-61)	0,8
	≥5	34	19 (1-54)	
TSCU	<6	84	30 (20-40)	<b>0,001</b>
	≥6	109	23 (15-31)	
Haploidéntico	<6	30	60 (34-79)	<b>0,007</b>
	≥6	34	29 (15-42)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza.



**Figura 61.** SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico

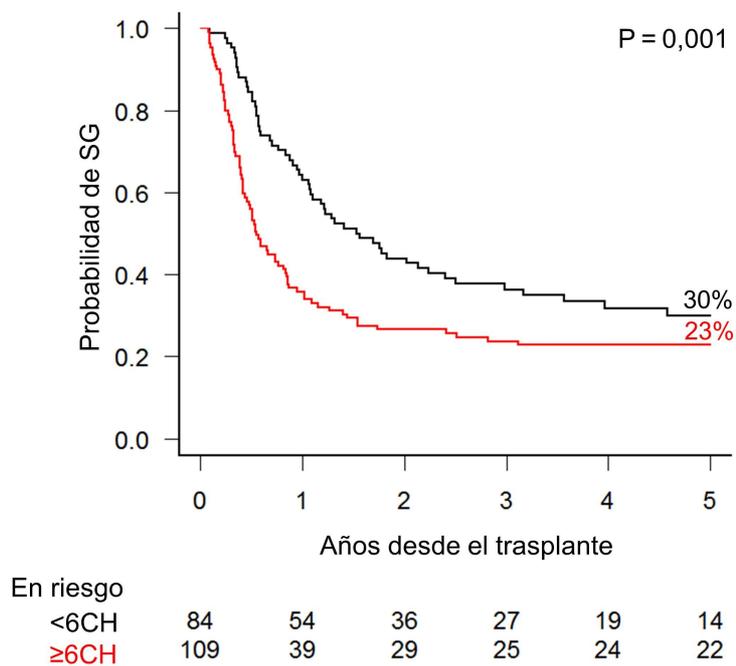


Figura 62. SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del TSCU

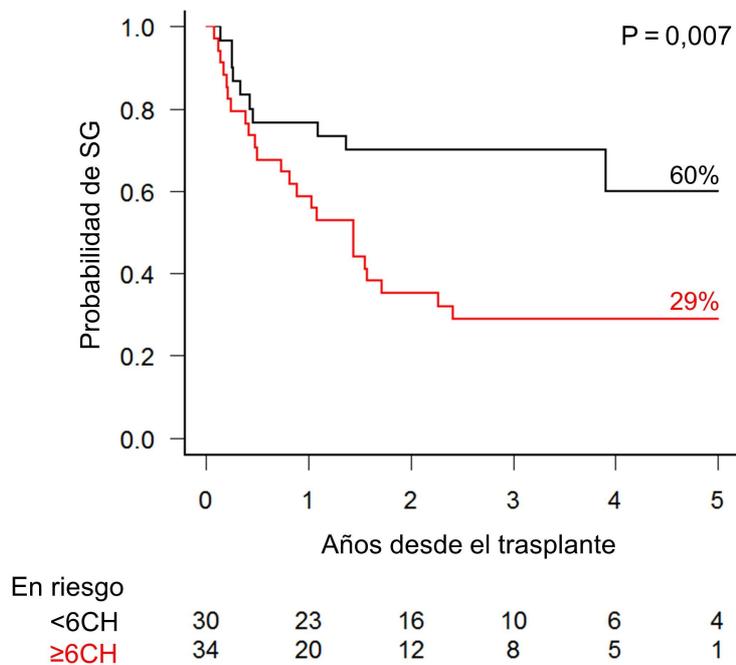


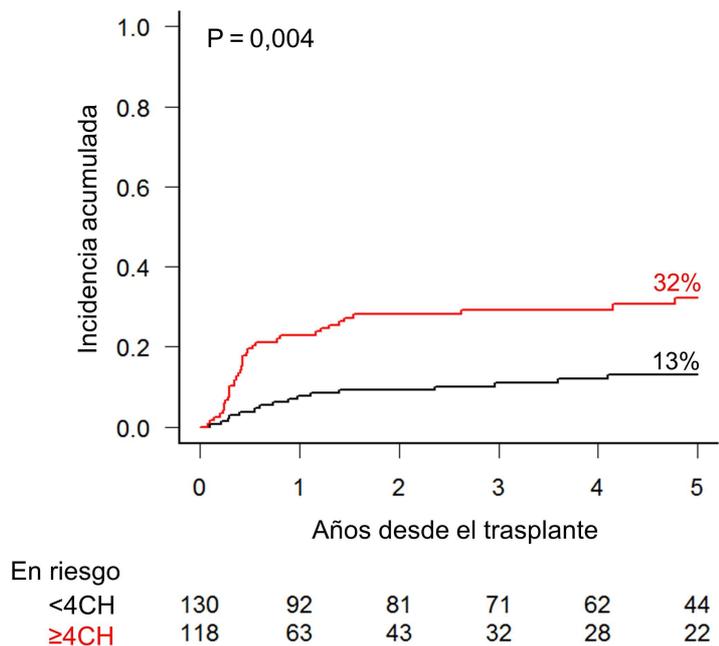
Figura 63. SG según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH haploidentico

En el trasplante de hermano HLA idéntico, la incidencia acumulada de MRT a los 5 años fue mayor en los pacientes que recibieron 4 concentrados de hematíes o más en los primeros 30 días que en los que recibieron menos [32% (IC 95%: 24-41) vs. 13% (IC 95%: 8-20);  $P = 0,004$  (Figura 64). Con un punto de corte de 6 concentrados de hematíes, las diferencias fueron también significativas en el TSCU [53% (IC 95%: 43-62) vs. 29% (IC 95%: 19-39);  $P = 0,0005$ ] (Figura 65). En cambio, no hubo diferencias significativas en el trasplante de DNE ni en el trasplante haploidéntico ( $P = 0,7$  y  $P = 0,2$ , respectivamente) (Tabla 57).

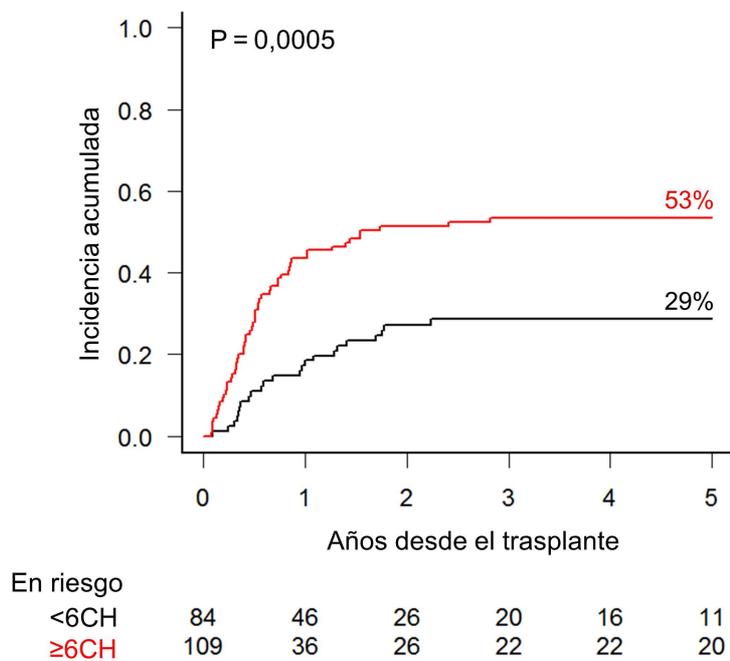
**Tabla 57.** MRT según el requerimiento transfusional de hematíes

Tipo de TPH	CH día +30	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
<b>Hermano HLA-id</b>	<4	130	13 (8-20)	<b>0,004</b>
	≥4	118	32 (24-41)	
<b>DNE</b>	<5	38	26 (10-46)	0,7
	≥5	34	24 (11-39)	
<b>TSCU</b>	<6	84	29 (19-39)	<b>0,0005</b>
	≥6	109	53 (43-62)	
<b>Haploidéntico</b>	<6	30	17 (6-32)	0,2
	≥6	34	29 (15-45)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CH = concentrado de hematíes; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.



**Figura 64.** Incidencia acumulada de MRT según los CH recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico



**Figura 65.** Incidencia acumulada de MRT según los CH recibidos en los primeros 30 días del TSCU

### 5.3.7 Factores de riesgo del requerimiento transfusional de plaquetas

La Tabla 58 muestra el análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo que influyeron en el requerimiento transfusional de plaquetas en los primeros 180 días postrasplante. Las variables que mostraron tener un valor independiente como factor de riesgo para un mayor requerimiento transfusional de plaquetas fueron:

- TSCU.
- Mayor edad.
- Estadio avanzado de la enfermedad al trasplante.
- Nivel bajo de hemoglobina pre-trasplante.
- Profilaxis de la EICR con CY-PT.
- Transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante.
- Desarrollo de una EICR aguda grado III-IV.
- Desarrollo de un SOS.

**Tabla 58.** Factores de riesgo del requerimiento transfusional de plaquetas

Variables		Análisis univariable		A. multivariable ( $\geq 10$ CP)	
		Mediana CP (día +180)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Compatibilidad ABO</b>	ABO idéntico	8	0,02	Referencia	0,2
	No idéntico	13		0,74 (0,46-1,2)	
<b>Tipo de TPH</b>	Hermano HLA-id	3	<0,0001	Referencia	
	DNE	9			
	Haploidéntico	11			
	TSCU	19		15,2 (4-57)	<0,0001
<b>Edad, años</b>	<40	9	0,02	1,9 (1,09-3,7) <sup>#</sup>	<b>0,02</b>
	$\geq 40$	10			
<b>Diagnóstico</b>	LMC	4	0,006		
	LMA	8			
	MM	9			
	SMD	11			
	SLPC	11			
	LLA	13			
	SMPC	19			

Variables		Análisis univariable		A. multivariable ( $\geq 10$ CP)	
		Mediana CP (día +180)	P	OR (IC 95%)	P
Estadio de la enfermedad	Precoz	7	<0,0001	Referencia	
	Intermedio	12			
	Avanzado	13		2,06 (1,09-3,9)	
Hb previa al trasplante, g/L	$\geq 105$	7	<0,0001	2 (1,17-3,4) <sup>#</sup>	<b>0,01</b>
	<105	14			
HCT-CI	Bajo/intermedio	9	0,03		
	Alto	12			
Estado CMV	Negativo	7	0,03		
	Positivo	11			
Profilaxis de la EICR	CsA + MTX	3	<0,0001	Referencia	<b>0,002</b>
	CY-PT	10		3 (1,5-6)	
	CsA + MMF/PDN	19			
Transfusión de CH 10 días previos	No	6	<0,0001	Referencia	<b>0,003</b>
	Sí	17		2,3 (1,4-4)	
*EICR aguda III-IV	No	8	<0,0001	Referencia	< <b>0,0001</b>
	Sí	24		4,5 (2,3-9,1)	
*SOS	No	9	<0,0001	Referencia	<b>0,04</b>
	Sí	50		4,9 (1,08-23)	
*Cistitis hemorrágica	No	9	0,01		
	Sí	15			

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CMV = citomegalovirus; HCT-CI = Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Index; Hb = hemoglobina; LMA = leucemia mieloide aguda; MM = mieloma múltiple; LLA = leucemia linfoblástica aguda; SLPC = síndrome linfoproliferativo crónico; SMD = síndrome mielodisplásico; SMPC = síndrome mieloproliferativo crónico; LMC = leucemia mieloide crónica; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; EICR = enfermedad injerto contra receptor; CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; SOS = síndrome de obstrucción sinusoidal; CsA = ciclosporina A; MTX = metotrexato; PDN = prednisona; CY-PT = ciclofosfamida postrasplante; MMF = micofenolato mofetilo; IA = incidencia acumulada; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Variables tiempo-dependientes. #Analizado como variable continua en el multivariable.

### 5.3.8 Supervivencia según las transfusiones de plaquetas recibidas

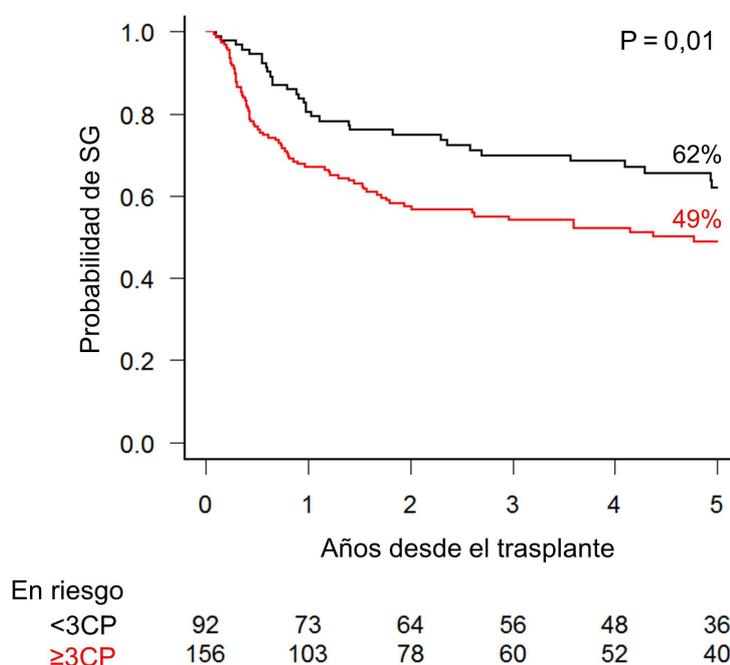
La Tabla 59 muestra la SG a los 5 años según el requerimiento transfusional de plaquetas en los 30 primeros días del trasplante. En el trasplante de hermano HLA idéntico, los pacientes que recibieron menos de 3 concentrados de plaquetas en los primeros 30 días tuvieron una SG a los 5 años mayor que los que recibieron 3 o más [62% (IC 95%: 50-71) vs. 49% (IC 95%: 40-57);  $P = 0,01$ ] (Figura 66). Con un punto de corte de 16 concentrados de plaquetas, también hubo diferencias significativas en el

TSCU [35% (IC 95%: 26-45) vs. 17% (IC 95%: 11-26);  $P=0,03$ ] (Figura 67) y en trasplante haploidéntico [48% (IC 95%: 31-62) vs. 29% (IC 95%: 9-52);  $P=0,02$ ].

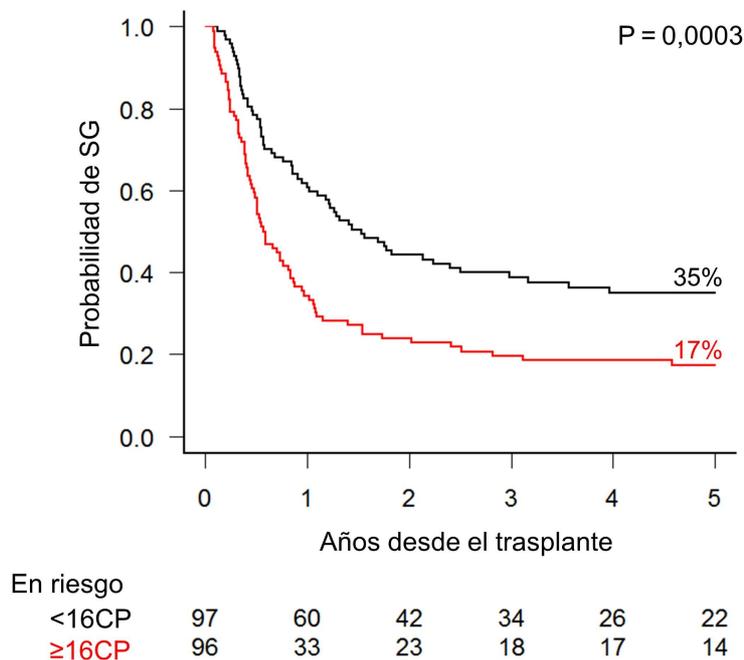
**Tabla 59.** SG según el requerimiento transfusional de plaquetas

Tipo de TPH	CP día +30	N	% SG a 5 años (IC 95%)	P
Hermano HLA-id	<3	92	62 (50-71)	<b>0,01</b>
	≥3	156	49 (40-57)	
DNE	<9	37	37 (13-62)	0,1
	≥9	35	22 (2-56)	
TSCU	<16	97	35 (26-45)	<b>0,0003</b>
	≥16	96	17 (11-26)	
Haploidéntico	<16	50	48 (31-62)	<b>0,02</b>
	≥16	14	29 (9-52)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza.



**Figura 66.** SG según los CP recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico



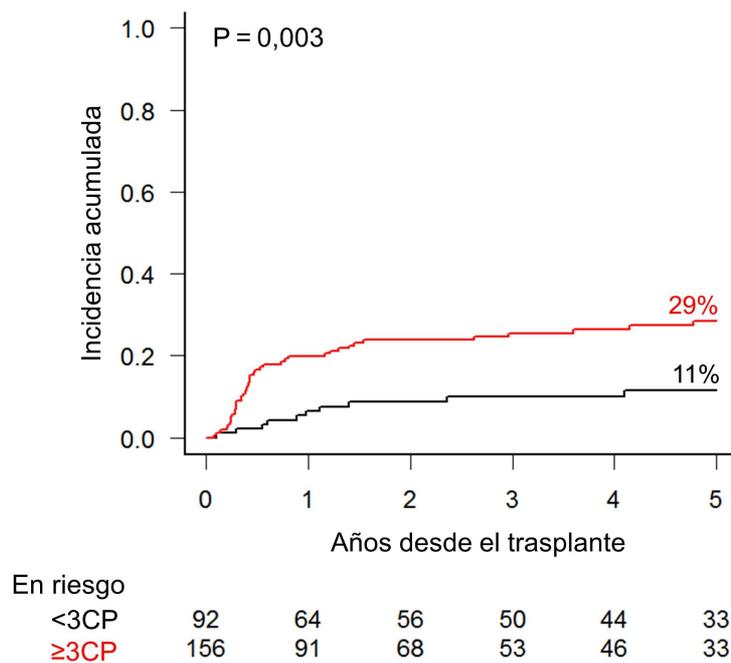
**Figura 67.** SG según los CP recibidos en los primeros 30 días del TSCU

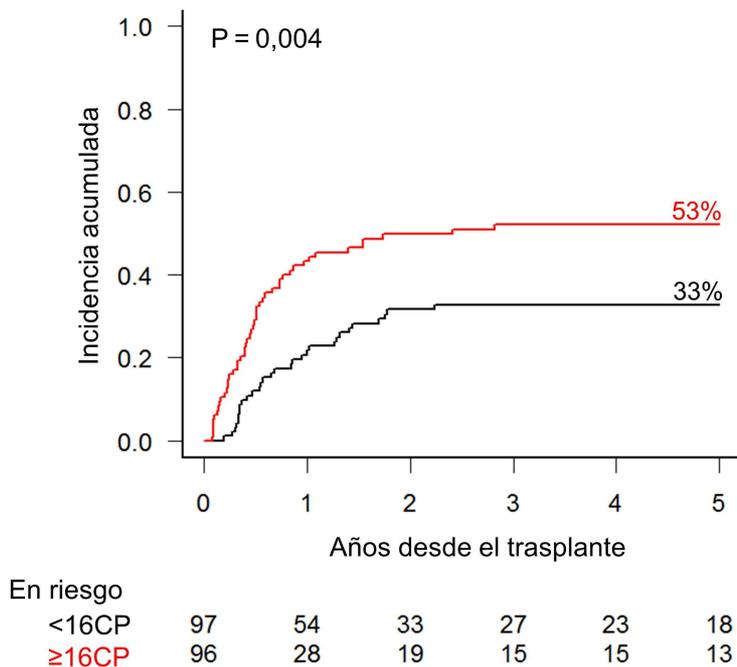
En el trasplante de hermano HLA idéntico, la incidencia acumulada de MRT a los 5 años fue mayor en los pacientes que recibieron 3 concentrados de plaquetas o más en los primeros 30 días que en los que recibieron menos [29% (IC 95%: 21-36) vs. 11% (IC 95%: 7-19);  $P=0,003$ ] (Figura 68). Las diferencias fueron también significativas en el TSCU, con un punto de corte de 16 concentrados de plaquetas, [53% (IC 95%: 41-62) vs. 33% (IC 95%: 23-43);  $P=0,004$ ] (Figura 69), en el trasplante de DNE, con un punto de corte de 9 concentrados de plaquetas [31% (IC 95%: 17-47) vs. 19% (IC 95%: 5-41);  $P=0,04$ ] y en haploidéntico, con un punto de corte de 10 concentrados de plaquetas [19% (IC 95%: 8-35) vs. 13% (IC 95%: 4-27);  $P=0,04$ ] (Tabla 60).

**Tabla 60.** MRT según el requerimiento transfusional de plaquetas

Tipo de TPH	CP día +30	N	% IA a 5 años (IC 95%)	P
<b>Hermano HLA-id</b>	<3	92	11 (7-19)	<b>0,003</b>
	≥3	156	29 (21-36)	
<b>DNE</b>	<9	37	19 (5-41)	<b>0,04</b>
	≥9	35	31 (17-47)	
<b>TSCU</b>	<16	97	33 (23-43)	<b>0,004</b>
	≥16	96	53 (41-62)	
<b>Haploidéntico</b>	<10	32	13 (4-27)	<b>0,04</b>
	≥10	31	19 (8-35)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

**Figura 68.** Incidencia acumulada de MRT según los CP recibidos en los primeros 30 días del alo-TPH de hermano HLA idéntico



**Figura 69.** Incidencia acumulada de MRT según los CP recibidos en los primeros 30 días del TSCU

### 5.3.9 Transfusión de plaquetas con plasma incompatible

La Tabla 61 muestra la clasificación de las plaquetas transfundidas hasta el día 30 según el tipo de compatibilidad ABO. El 43% fueron ABO idénticas, el 28% plasma compatibles y el 28% plasma incompatibles (23% ABO compatible y 5% ABO y plasma incompatibles). El porcentaje de plaquetas con plasma incompatible fue 51% en la incompatibilidad menor, 50% en la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional y 10% en los trasplantes ABO compatibles ( $P < 0,0001$ ).

**Tabla 61.** Clasificación de los CP transfundidos en los primeros 30 días según el tipo de compatibilidad ABO

Componente	Total	ABO idéntico	I. menor	I. mayor y bid.
CP totales, n (%)	7222 (100)	4104 (100)	1585 (100)	1768 (100)
CP ABO idénticos, n (%)	3105 (43)	3273 (80)	-	-
CP plasma compatibles, n (%)	2022 (28)	435 (16)	777 (49)	870 (49)
CP ABO compatibles, n (%)	1662 (23)	326 (8)	682 (43)	680 (38)
CP ABO y plasma incompatibles, n (%)	390 (5)	70 (2)	127 (8)	206 (12)

CP = concentrado de plaquetas; I. = incompatibilidad.

La Tabla 62 y la Tabla 63 muestran, respectivamente, los pacientes transfundidos con plaquetas con plasma incompatible y las transfusiones recibidas en diversos periodos durante el primer año postrasplante. En los primeros 30 días, 322 pacientes (58%) fueron transfundidos con plaquetas con plasma incompatible, siendo esta proporción mayor en el TSCU (71%), seguido del trasplante de DNE (65%), el haplo idéntico (58%) y el de hermano HLA idéntico (45%) ( $P < 0,0001$ ). La mediana de transfusiones de plaquetas con plasma incompatible fue 3 (extremos, 1-64), siendo 6 (extremos, 1-64) en el TSCU, 4 (extremos, 1-48) en el trasplante de DNE, 3 (extremos, 1-18) en el haplo idéntico y 2 (extremos, 1-24) en el de hermano HLA idéntico ( $P < 0,0001$ ).

**Tabla 62.** Pacientes transfundidos con CP plasma incompatible

Periodo pos-TPH	Pacientes	Total	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
0-30	Evaluables, n	577	248	72	193	64	
	Transfundidos con CP plasma incompatible, n (%)	332 (58)	111 (45)	47 (65)	137 (71)	37 (58)	<0,0001
31-180	Evaluables, n	399	189	55	115	40	
	Transfundidos con CP plasma incompatible, n (%)	111 (28)	28 (15)	18 (33)	53 (46)	12 (30)	<0,0001
181-365	Evaluables, n	316	155	45	82	34	
	Transfundidos con CP plasma incompatible, n (%)	22 (7)	7 (5)	3 (7)	10 (12)	2 (6)	0,2

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haplo idéntico.

**Tabla 63.** CP plasma incompatible recibidos

Periodo pos-TPH	CP plasma incompatible, mediana (extremos)	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo	P
0-30	3 (1-64)	2 (1-24)	4 (1-48)	6 (1-64)	3 (1-18)	<0,0001
31-180	5 (1-170)	8 (1-170)	5 (1-80)	4 (1-31)	4 (1-71)	0,2
181-365	5 (1-188)	8 (1-11)	10 (1-188)	4 (1-14)	24 (1-47)	0,9

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

### 5.3.9.1 Supervivencia según transfusión de plaquetas con plasma incompatible

Para analizar el impacto de la transfusión de plaquetas con plasma incompatible, los pacientes fueron agrupados en dos categorías según su requerimiento transfusional de plaquetas (alto o bajo requerimiento), tomando como punto de corte 9 concentrados de plaquetas en los 30 primeros días del trasplante. En los pacientes con bajo requerimiento transfusional, la SG a los 180 días fue 86% (IC 95%: 79-90) en los que no recibieron plaquetas con plasma incompatible, 87% (IC 95%: 79-92) en los que recibieron de 1 a 3 concentrados y 87% (IC 95%: 71-94) en los que recibieron de 4 a 9 ( $P=0,8$ ) (Tabla 65). En los pacientes con alto requerimiento transfusional, la SG fue 61% (IC 95%: 50-70) en los que no recibieron plaquetas con plasma incompatible, 72% (IC 95%: 62-79) en los que recibieron de 1 a 6 concentrados y 69% (IC 95%: 58-77) en los que recibieron 7 o más ( $P=0,6$ ) (Tabla 64). Tampoco hubo diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante

**Tabla 64.** SG según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con bajo requerimiento)

Tipo de TPH	CP plasma incompatible día +30	N	% SG a 180 días (IC 95%)	P
Serie global	0	161	86 (79-90)	0,8
	1-3	104	87 (79-92)	
	4-9	38	87 (71-94)	
Hermano HLA-id	0	119	84 (80-92)	0,5
	1-3	68	85 (75-92)	
	4-9	19	90 (64-97)	
DNE	0	18	78 (51-91)	0,2

Tipo de TPH	CP plasma incompatible día +30	N	% SG a 180 días (IC 95%)	P
	1-3	15	100	
	4-9	9	100	
<b>TSCU</b>	0	8	100	0,6
	1-3	8	88 (39-98)	
	4-9	7	71 (26-92)	
<b>Haploidéntico</b>	0	16	75 (46-90)	0,8
	1-3	13	85 (51-96)	
	4-9	3	68 (5-95)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza.

**Tabla 65.** SG según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con alto requerimiento)

Tipo de TPH	CP plasma incompatible día +30	N	% SG a 180 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	0	84	61 (50-70)	0,6
	1-6	102	72 (62-79)	
	≥7	89	69 (58-77)	
<b>Hermano HLA-id</b>	0	18	57 (31-75)	0,2
	1-6	13	77 (44-92)	
	≥7	11	73 (37-90)	
<b>DNE</b>	0	7	57 (17-84)	0,7
	1-6	12	75 (41-91)	
	≥7	11	73 (37-90)	
<b>TSCU</b>	0	48	60 (45-73)	0,8
	1-6	66	70 (57-79)	
	≥7	57	68 (55-79)	
<b>Haploidéntico</b>	0	16	73 (37-90)	0,1
	1-6	13	73 (37-90)	
	≥7	3	60 (25-83)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; SG = supervivencia global; IC = intervalo de confianza.

## Resultados

En los pacientes con bajo requerimiento transfusional, la incidencia acumulada de MRT a los 180 días fue 9% (IC 95%: 4-14) en los que no recibieron plaquetas con plasma incompatible, 7% (IC 95%: 3-13) en los que recibieron de 1 a 3 concentrados y 11% (IC 95%: 3-23) en los que recibieron de 4 a 9 ( $P=0,7$ ) (Tabla 66). En los pacientes con alto requerimiento transfusional, la incidencia acumulada de MRT fue 27% (IC 95%: 17-37) en los que no recibieron plaquetas con plasma incompatible, 21% (IC 95%: 14-29) en los que recibieron de 1 a 6 concentrados y 26% (IC 95%: 17-36) en los que recibieron 7 o más ( $P=0,3$ ) (Tabla 67). Tampoco hubo diferencias significativas en el subanálisis por tipo de trasplante.

**Tabla 66.** MRT según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con bajo requerimiento)

Tipo de TPH	CP plasma incompatible día +30	N	% IA a 180 días (IC 95%)	P
<b>Serie global</b>	0	161	9 (5-14)	0,7
	1-3	104	7 (3-13)	
	4-9	38	11 (3-23)	
<b>Hermano HLA-id</b>	0	119	8 (4-13)	0,9
	1-3	68	8 (3-15)	
	4-9	19	11 (2-29)	
<b>DNE</b>	0	18	17 (4-37)	0,1
	1-3	15	0	
	4-9	9	0	
<b>TSCU</b>	0	8	0	0,3
	1-3	8	13 (1-45)	
	4-9	7	17 (1-55)	
<b>Haploidéntico</b>	0	16	13 (2-34)	0,6
	1-3	13	7 (0,4-30)	
	4-9	3	33 (0-86)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

**Tabla 67.** MRT según la transfusión de CP con plasma incompatible (grupo con alto requerimiento)

Tipo de TPH	CP plasma incompatible día +30	N	% IA a 180 días (IC 95%)	P
Serie global	0	84	27 (17-37)	0,3
	1-6	102	21 (14-29)	
	≥7	89	26 (17-36)	
Hermano HLA-id	0	18	33 (13-55)	0,5
	1-6	13	23 (5-48)	
	≥7	11	27 (6-55)	
DNE	0	7	43 (8-76)	0,8
	1-6	12	25 (5-52)	
	≥7	11	27 (6-55)	
TSCU	0	48	22 (11-35)	0,2
	1-6	66	18 (10-29)	
	≥7	57	25 (14-37)	
Haploidéntico	0	16	27 (6-55)	0,8
	1-6	13	27 (6-55)	
	≥7	3	30 (6-60)	

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; CP = concentrado de plaquetas; HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; IA = incidencia acumulada; IC = intervalo de confianza.

## 5.4 Eventos inmunohematológicos

### 5.4.1 Descripción general

Los eventos inmunohematológicos observados en la serie de este estudio según el tipo de trasplante están descritos en la Tabla 68. Se documentaron 34 eventos inmunohematológicos en 32 de 602 pacientes (5%). Treinta y un pacientes presentaron un único evento inmunohematológico y una paciente desarrolló tres eventos, presentando una aloinmunización transfusional junto a una AHAI y una persistencia de isoaglutininas del receptor.

El evento inmunohematológico más frecuente fue la persistencia de isoaglutininas del receptor (35%), seguido de la AHAI (29%), la aloinmunización transfusional (15%), la APSR (15%) y el síndrome del linfocito pasajero (6%).

**Tabla 68.** Eventos inmunohematológicos

Eventos	Total	HLA-id	DNE	TSCU	Haplo
<b>Número, n (%)</b>	34 (100)	18 (100)	1 (100)	10 (100)	5 (100)
<b>Persistencia de isoaglutininas del receptor, n (%)</b>	12 (35)	7 (39)	1 (100)	3 (30)	1 (20)
<b>Anemia hemolítica autoinmune, n (%)</b>	10 (29)	3 (17)	0	6 (60)	1 (20)
<b>Aloimmunización transfusional, n (%)</b>	5 (15)	2 (11)	0	1 (10)	2 (40)
<b>Aplasia pura de la serie roja, n (%)</b>	5 (15)	4 (22)	0	0	1 (20)
<b>Síndrome del linfocito pasajero, n (%)</b>	2 (6)	2 (11)	0	0	0

HLA-id = HLA idéntico; DNE = donante no emparentado; TSCU = trasplante de sangre de cordón umbilical; Haplo = haploidéntico.

La mediana de tiempo desde el TPH hasta la aparición de un evento inmunohematológico fue 87 días (extremos, 3-2743). La incidencia acumulada de desarrollo de al menos un evento inmunohematológico a los 30 días fue 0,8% (IC 95%: 0,3-1,8), a los 100 días 2,7% (IC 95%: 1,6-4,2) y al año 4,7% (IC 95%: 3,2-6,7). La incidencia acumulada de desarrollo de un evento inmunohematológico al año fue 6,4% (IC 95%: 4-10) en el trasplante de hermano HLA idéntico, 6,2% (IC 95%: 2-14) en el haploidéntico, 3,5% (IC 95%: 1,5-7) en el TSCU y 1,3% (IC 95%: 0,1-6) en el de DNE.

#### 5.4.2 Persistencia de isoaglutininas del receptor

Se documentaron 12 casos de persistencia de isoaglutininas del receptor de un total de 138 trasplantes con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional a una mediana de tiempo de 103 días postrasplante (extremos, 60-342), siendo la incidencia acumulada al año 8% (IC 95%: 4-14). Hubo 8 casos (11%) en los trasplantes emparentados (7 de hermano HLA idéntico y uno haploidéntico) y 4 (6%) en los no emparentados (3 en el TSCU y uno de DNE). Siete pacientes habían recibido AIR (13%) y 5 AMA (6%). La relación ABO entre donante y receptor fue A/O en 8 casos, A/B en 3 casos y B/O en uno. Cinco pacientes adicionales presentaron una recurrencia de isoaglutininas del receptor en el contexto de una recaída de la enfermedad de base a una mediana de 365 días postrasplante (extremos, 187-1214). Ningún paciente desarrolló una hemólisis clínicamente significativa.

Diez pacientes (83%) fallecieron a una mediana de 134 días tras el diagnóstico de la persistencia de isoaglutininas del receptor (extremos, 18-979), 4 debido a una recaída o progresión de su enfermedad de base, 5 a una infección y uno a una EICR.

### 5.4.3 Aplasia pura de la serie roja

Se documentaron 5 casos de APSR de un total de 138 trasplantes con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional a una mediana de tiempo de 75 días postrasplante (extremos, 60-89). Hubo 4 casos en el alo-TPH de hermano HLA idéntico y uno en el haploidéntico. La incidencia acumulada al año fue 3,7% (IC 95%: 1,4-8), siendo mayor en los alo-TPH emparentados que en los no emparentados [8% (IC 95%: 3-17) vs. 0% ( $P=0,04$ )]. En tres casos el grupo ABO donante/receptor fue A/O, en un caso B/O y en un caso B/A. Tres pacientes recibieron CsA y MTX como profilaxis de la EICR y 2 pacientes CY-PT, MMF y CsA, siendo en el primer caso la incidencia acumulada 7% (IC 95%: 2-17) y en el segundo 13% (IC 95%: 2-34) ( $P=0,5$ ).

Como tratamiento para la APSR, un paciente recibió con análogos de la eritropoyetina a partir del día +91 postrasplante sin obtener respuesta y alcanzó la independencia transfusional de hematíes espontáneamente en el día +250. Otro paciente recibió un *boost* de  $2,26 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg de peso del receptor en el día +220 y alcanzó la independencia transfusional de hematíes en el día +235. Tres pacientes no recibieron un tratamiento específico para la APSR, alcanzando la independencia transfusional de hematíes a una mediana de 168 días postrasplante (extremos, 113-308).

#### 5.4.3.1 Factores de riesgo de APSR

En la Tabla 69 se resume el análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo para el desarrollo de una aloinmunización transfusional. Las variables que mostraron tener un valor independiente como factor de riesgo fueron:

- Trasplante de donante familiar.
- No desarrollar una EICR aguda grado III-IV.

**Tabla 69.** Factores de riesgo de APSR

Variables		Análisis univariable		Análisis multivariable	
		% IA (1 año)	P	HR (IC 95%)	P
Edad, años	<60	2,5	0,06		
	≥60	11,8			
Acondicionamiento	AMA	1,2	0,05		
	AIR	7,7			
Tipo de donante	No familiar	0	0,04	6,7 (2,2-20)	<0,0001
	Familiar	8			
*EICR aguda III-IV	-	-	-	0,2 (0,05-0,6)	<0,0001

AMA = acondicionamiento mieloablativo; AIR = acondicionamiento de intensidad reducida; EICR = enfermedad injerto contra receptor; IA = incidencia acumulada; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza.

\*Variables tiempo-dependientes.

#### 5.4.3.2 Impacto de la APSR en el requerimiento transfusional

Los pacientes con una APSR presentaron un mayor requerimiento de concentrados de hematíes durante el primer año postrasplante, siendo la mediana 43 (extremos, 25-71) en los pacientes que la desarrollaron y 8 (extremos, 0-203) en los que no ( $P=0,004$ ). En cambio, no hubo diferencias significativas en el requerimiento transfusional de plaquetas (Tabla 70). La mediana de tiempo de independencia transfusional de hematíes fue 168 días (con un máximo de 308 días) en los pacientes con una APSR y 22 días (con un máximo de 287 días) en el resto.

**Tabla 70.** Requerimiento transfusional en la APSR

Variable	Con APSR	Sin APSR	P
<b>Evaluables, n</b>	4	65	
<b>CH día +365, mediana (extremos)</b>	43 (25-71)	8 (0-203)	<b>0,004</b>
<b>CP día +365, mediana (extremos)</b>	16 (2-42)	11 (0-316)	0,3

CH = concentrado de hematíes; CP = concentrado de plaquetas; APSR = aplasia pura de la serie roja.

#### 5.4.3.3 Impacto de la APSR en la supervivencia

Una paciente (20%) falleció a los 260 del diagnóstico de APSR debido a una recaída de su LMA. No hubo diferencias significativas en la SG a los 2 años en los pacientes que desarrollaron una APSR, que fue 80% (IC 95%: 20-97), y en los que no,

en los que fue 46% (IC 95%: 43-54) ( $P=0,08$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia acumulada de MRT, siendo a los 2 años 0% (IC 95%: 0-0) en los que la desarrollaron y 34% (IC 95%: 26-42) en los que no ( $P=0,09$ ).

#### **5.4.4 Anemia hemolítica autoinmune**

Diez pacientes presentaron una AHAI a una mediana de tiempo de 187 días postrasplante (extremos, 25-2059), siendo la incidencia acumulada a los 2 años 1,4% (IC 95%: 0,6-2,6). De ellos, 8 fueron por anticuerpos fríos con especificidad anti-I y 2 por anticuerpos calientes. Hubo 6 casos (2,9%) en el TSCU, 3 (1,2%) en el trasplante de hermano HLA idéntico, uno (1,5%) en el haploidéntico y ninguno en el de DNE. Ocho casos (2,2%) habían recibido un AMA y 2 (0,8%) un AIR. Ocho de los 10 pacientes presentaban una EICR crónica en el momento del diagnóstico. Un paciente adicional desarrolló una AHAI por un auto anti-c junto a un alo anti-E en el contexto de la recaída de una LLA.

Seis pacientes (60%) fallecieron a una mediana de 76 días tras el diagnóstico de la AHAI (extremos, 12-374), 2 debido a una recaída o progresión de su enfermedad de base y 4 a una infección.

#### **5.4.5 Aloinmunización transfusional**

Cinco pacientes desarrollaron una aloinmunización transfusional a una mediana de tiempo de 279 días postrasplante (extremos, 8-542), siendo la incidencia acumulada a los 2 años 0,8% (IC 95%: 0,3-2).

Hubo 2 casos en el trasplante haploidéntico y en el de hermano HLA idéntico (3% y 0,8%, respectivamente), un caso (0,5%) en el TSCU y ninguno en el de DNE. La distribución de los aloanticuerpos fue la siguiente: dos anti-c, dos anti-K y un anti-C. Ninguna aloinmunización fue debida a antígenos presentes en el receptor ni en los progenitores hematopoyéticos. Una paciente de grupo O sometida a un TSCU de grupo A desarrolló en el día +542 una combinación de alo anti-K, una AHAI por anticuerpo frío y una persistencia de isoaglutininas del receptor. Una paciente adicional de grupo A2B sometida a un TSCU de grupo A presentó una prueba de Coombs directa positiva en el día +18 debido a un anti-A1. Hubo más casos en los alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor (3 casos, 2,2%) que en los ABO idénticos (2 casos, 0,5%), y en los AIR (3 casos, 1,2%) que en los AMA (2 casos, 0,6%).

Cuatro pacientes (80%) fallecieron a una mediana de 805 días tras el diagnóstico de la aloinmunización (extremos, 92-1735), uno debido a una recaída o progresión de su enfermedad de base, uno debido a una EICR, uno debido a una infección y uno debido a hemorragia.

### **5.4.5.1 Aloinmunización frente al grupo Rh D**

Ninguno de los 113 pacientes que recibieron un alo-TPH con incompatibilidad Rh desarrollaron aloanticuerpos frente a este sistema.

Sesenta y seis pacientes con grupo Rh negativo (77%) recibieron una mediana de 5 transfusiones de plaquetas Rh positivas (extremos, 1-54) en los primeros 30 días postrasplante y veintiocho pacientes (62%) recibieron una mediana de 6 (extremos, 1-41) durante el primer año. Ninguno de estos pacientes desarrolló anticuerpos frente al sistema Rh.

### **5.4.6 *Síndrome del linfocito pasajero***

Se documentaron dos casos de síndrome del linfocito pasajero de un total de 158 trasplantes con incompatibilidad ABO menor o bidireccional, siendo la incidencia acumulada a los treinta días 1,3% (IC 95%: 0,2-4).

Ambos receptores fueron dos varones sometidos a un alo-TPS de hermano HLA idéntico de grupo O con acondicionamiento mieloablativo y profilaxis de la EICR con CsA y MTX. En uno de ellos el receptor era de grupo AB y en el otro el receptor era de grupo A. Ninguno de los dos pacientes desarrolló una hemólisis clínicamente significativa.

Un paciente falleció en el día +32 postrasplante debido a un SOS y otro paciente falleció en el día +388 debido a una recaída de su LMC.

## **6 DISCUSIÓN**



Este estudio ha puesto de manifiesto que la incompatibilidad ABO en el alo-TPH no repercute negativamente en el injerto mieloide o plaquetar, en el desarrollo de EICR, en la recaída, en la MRT, ni en la supervivencia de los pacientes. No obstante, la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional generó un retraso en la independencia transfusional de hematíes y un mayor requerimiento transfusional, sin afectar al de las plaquetas. Durante el periodo de aplasia post-trasplante, prácticamente todos los pacientes precisaron soporte transfusional con hematíes y plaquetas, aunque con una gran variabilidad interindividual. La proporción de pacientes transfundidos se redujo a la mitad entre el segundo y el sexto mes del trasplante, aunque el requerimiento transfusional continuó siendo muy elevado en algunos pacientes. Nuestros resultados muestran que el tipo de trasplante fue el factor predictivo más significativo y consistente de los requerimientos e independencia transfusional, tanto de hematíes como de plaquetas, siendo mayores en el TSCU, seguido del trasplante haploidéntico, de DNE y, por último, de hermano HLA idéntico.

Otras variables que han mostrado un impacto negativo en el requerimiento y la independencia transfusional de hematíes y plaquetas son el estadio avanzado de la enfermedad, el uso de CY-PT como profilaxis de la EICR, la transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante, así como el desarrollo de una EICR aguda de grado III-IV y de un SOS. Además, un HCT-CI alto afectó negativamente a la independencia transfusional de hematíes y de plaquetas, aunque no se tradujo en un incremento en el número de transfusiones. El requerimiento transfusional de hematíes aumentó en los SMPC y SMD/SMPC, mientras que la edad del receptor aumentó el requerimiento de plaquetas y un nivel bajo de hemoglobina pre-trasplante aumentó ambos. Por otra parte, las variables que no mostraron un impacto en los resultados transfusionales fueron el peso, el sexo y el estado serológico de CMV del receptor, así como la edad y el sexo del donante, haber recibido un ATSP previo, la compatibilidad Rh, el tipo de acondicionamiento, la celularidad CD34<sup>+</sup> infundida por kilo de peso del receptor y el desarrollo de una cistitis hemorrágica. Los pacientes que recibieron más transfusiones de hematíes y de plaquetas presentaron una mortalidad mayor, sin que influyese el número de unidades de plaquetas transfundidas con plasma incompatible.

Asimismo, este estudio ha mostrado que el desarrollo de reacciones hemolíticas clínicamente significativas es un evento raro. Sin embargo, aún siendo el alo-TPH con incompatibilidad ABO un procedimiento seguro, acontecen una serie de complicaciones inmunohematológicas en un número considerable de pacientes, por lo

que su conocimiento e identificación resultan cruciales para plantear estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

Por su naturaleza, este estudio tiene las limitaciones propias de un estudio retrospectivo que comprende un periodo de tiempo prolongado, durante el que se han introducido modificaciones tanto en los procedimientos esenciales del trasplante como en las medidas de soporte. En este sentido, destaca la reciente implementación del trasplante haploidéntico, de los acondicionamientos de intensidad reducida y de la profilaxis de la EICR con ciclofosfamida postrasplante. No obstante, esto nos permitirá evaluar con cierta perspectiva lo que ha supuesto la introducción de estas estrategias en un número considerable de pacientes. Otra limitación de este trabajo es la falta de estudios inmunohematológicos sistemáticos durante el postrasplante, más allá de los que se realizaron como parte del estudio pretransfusional o ante una sospecha clínica.

Entre las características de nuestra serie, resalta el aumento de la edad de los pacientes como consecuencia de los progresos del alo-TPH sucedidos en los últimos años. De hecho, el 68% de los pacientes fueron trasplantados con una edad superior a 40 años, y un 12% con una edad superior a 60 años. También que, entre otras características con impacto desfavorable en los resultados del trasplante, la proporción de pacientes que se trasplantaron con enfermedad avanzada fue relativamente importante (34%), así como la de pacientes con un HCT-CI alto (29%). Merece remarcar la alta proporción de pacientes con serología positiva frente al CMV (75%), lo que deberá tenerse en cuenta al comparar su impacto transfusional con el de otras series de países en las que la seropositividad es netamente inferior. Otro aspecto relevante es la mayor frecuencia de incompatibilidad ABO entre los trasplantes de donante no familiar con respecto a los de donante familiar (52% vs. 34%), lo que está en línea con lo generalmente reportado en la literatura (Rowley *et al*, 2011). Estas diferencias deberemos considerarlas en la interpretación de los resultados, ya que los trasplantes de donante no familiar, especialmente el TSCU, presentan unas características particulares que los distinguen del resto de trasplantes. Por esta misma razón, los trasplantes con incompatibilidad ABO disminuyeron en el periodo más reciente, a medida que el trasplante haploidéntico ha ido sustituyendo progresivamente al TSCU. Otro aspecto a señalar de nuestra serie es el creciente uso de CY-PT como profilaxis de la EICR, no solo en el trasplante haploidéntico, sino también en el resto de modalidades de alo-TPH, a excepción del TSCU. Con respecto a la fuente de progenitores, el número de trasplantes de médula ósea fue demasiado bajo para ser comparado con los trasplantes de sangre periférica notablemente

mayoritarios. Finalmente, el requerimiento transfusional previo al trasplante no merece, a nuestro entender, mayor comentario que el puramente descriptivo, ya que carecíamos de la historia transfusional de los centros de origen de los pacientes. Por este motivo, se consideró de mayor interés el análisis de los pacientes que recibieron alguna transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante, encontrándose una menor proporción de los mismos en el alo-TPH de hermano HLA idéntico. Aunque no encontramos referentes en la literatura, nos permitimos especular sobre una posible asociación entre un menor requerimiento transfusional previo con una menor proporción de acondicionamientos mieloablativos en los trasplantes de hermano HLA idéntico de nuestra serie, así como una menor proporción de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.

La tasa de fallos de injerto y la velocidad del injerto mieloide y plaquetar fueron más favorables en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, seguido del DNE, el haploidéntico y, finalmente, el TSCU. El bajo número de células progenitoras y de linfocitos de las UCU, así como la inmadurez de los mismos, explicarían este retraso en la recuperación hematopoyética y el mayor riesgo de rechazo no inmune (Moscardó *et al*, 2014). Por otra parte, la mayor citotoxicidad de la CY-PT como profilaxis de la EICR podría explicar, en parte, las diferencias observadas en el injerto entre los alo-TPH de hermano HLA idéntico, los de DNE y los haploidénticos, ya que en estos dos últimos, la proporción de pacientes que recibieron CY-PT fue mayor. De hecho, no hubo diferencias en la tasa y velocidad de injerto entre estas tres modalidades de trasplante cuando se empleó CY-PT de manera universal, al igual que lo reportado en otro estudio de nuestro centro (Montoro *et al*, 2020). Ello está en consonancia con lo previamente publicado (Ciurea *et al*, 2015; Kwon *et al*, 2019), donde la CY-PT ha demostrado retrasar el injerto mieloide.

En línea con otros trabajos (Kollman *et al*, 2001; Canaani *et al*, 2017b; Damodar *et al*, 2017), la incompatibilidad ABO no mostró diferencias en el injerto mieloide y plaquetar. La mayoría de los estudios que encuentran una asociación entre la incompatibilidad mayor con un retraso en el injerto mieloide (Seebach *et al*, 2005; Kimura *et al*, 2008) usaron exclusivamente médula ósea como fuente de progenitores. En este contexto, podríamos especular que dicho retraso se debería a una menor cantidad de células infundidas por la pérdida de celularidad durante la manipulación del producto. En el trasplante haploidéntico, un estudio retrospectivo reciente del EBMT en LMA mostró una menor tasa de injerto mieloide en los alo-TPH con incompatibilidad ABO tanto en la serie global como en los trasplantes de médula ósea,

aunque, al igual que nosotros, no pudo demostrar diferencias en los de sangre periférica (Canaani *et al*, 2017a).

Como en otros estudios que incluyeron diferentes fuentes y acondicionamientos (Michallet *et al*, 2008; Damodar *et al*, 2017), el presente estudio no demostró impacto de la incompatibilidad ABO en la EICR aguda moderada o grave. Tal y como se ha comentado en la Introducción de esta tesis, existen en la literatura datos contradictorios con respecto a la EICR aguda, habiendo estudios que atribuyen una mayor incidencia en los alo-TPH con incompatibilidad bidireccional (Seebach *et al*, 2005), con incompatibilidad menor y mayor (Kimura *et al*, 2008), e incluso aquellos que demuestran un efecto protector de esta última (Canaani *et al*, 2017b). No encontramos una explicación para estos resultados, más allá de meros hallazgos estadísticos. En el trasplante haploidéntico, el estudio previamente citado (Canaani *et al*, 2017a) demostró un aumento de EICR aguda de grado II-IV en la incompatibilidad ABO bidireccional en la serie global, mientras que en los alo-TPH de médula ósea, se asoció a la incompatibilidad menor. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, no se observaron diferencias en los alo-TPH de sangre periférica. En línea con lo generalmente reportado (Worel, 2016), nosotros tampoco encontramos diferencias en la incidencia de EICR crónica ni de SOS. Todo ello sugiere que en el desarrollo de estas complicaciones intervienen muchos factores, más allá del hipotético daño que podrían causar las isoaglutininas sobre los tejidos.

Siendo uno de los principales objetivos de este estudio analizar la influencia de la incompatibilidad ABO en el pronóstico de los receptores de un alo-TPH, debemos recalcar la ausencia de un impacto negativo en la recaída, la MRT, la SLE, o la SG. Hallazgo que ha sido corroborado en otros estudios (Kollman *et al*, 2001; Seebach *et al*, 2005; Canaani *et al*, 2017b), pero que se contradice con otros. De hecho, algunos que atribuyen un peor pronóstico a los alo-TPH ABO incompatibles podrían haber tenido el sesgo de otras variables relevantes del trasplante (Kimura *et al*, 2008; Michallet *et al*, 2008).

La menor SG y SLE observada en el trasplante haploidéntico con incompatibilidad mayor y bidireccional en nuestra serie, sin que hubiese diferencias en la recaída o en la TRM, merece algún comentario. El bajo número de pacientes no nos permite extraer conclusiones firmes. De hecho, de los 9 pacientes que recibieron un alo-TPH haploidéntico con incompatibilidad ABO mayor, 5 fallecieron por MRT y 4 por recaída. Ello sugiere que se trata más de un hallazgo estadístico que de una verdadera influencia de la incompatibilidad ABO sobre las complicaciones del

---

trasplante haploidéntico, por lo que se necesitan estudios prospectivos controlados bien diseñados que confirmen o rechacen estos resultados. Por su parte, un análisis retrospectivo del EBMT en trasplante haploidéntico sugirió una menor SG en los alo-TPH de médula ósea, aunque no mostró diferencias en los de sangre periférica (Canaani *et al*, 2017a).

En lo que respecta al requerimiento e independencia transfusional, tanto de hematíes como de plaquetas, los resultados fueron más favorables en el alo-TPH de hermano HLA idéntico, seguido del DNE, el haploidéntico y, finalmente, el TSCU, confirmando lo reportado en estudios previos (Dahl *et al*, 2009; Solh *et al*, 2011; Datta *et al*, 2015; Yuan *et al*, 2020; Desjonqueres *et al*, 2016). En el análisis multivariable, sin embargo, la única modalidad de trasplante que demostró tener un valor pronóstico independiente en los requerimientos e independencia transfusional fue el TSCU. La explicación a estas diferencias la podríamos atribuir, de forma similar a lo discutido previamente para el injerto, a la mayor inmadurez y menor celularidad infundida en el TSCU, así como al mayor uso de CY-PT en el alo-TPH de DNE y haploidéntico. Esta hipótesis se sustenta, por un lado, en el valor pronóstico independiente de la CY-PT en el requerimiento e independencia transfusional de hematíes y plaquetas en los diferentes análisis multivariados, lo que supone, hasta donde conocemos, un hallazgo novedoso. Por otra parte, no se observaron diferencias en los resultados transfusionales entre estas tres modalidades de trasplante cuando se usó CY-PT de manera transversal en los alo-TPH de diferentes tipos de donante. El uso de CY-PT, además de inducir mayor citotoxicidad y retraso en el injerto, se asoció a una mayor frecuencia de cistitis hemorrágica, lo que podría explicar en parte un incremento de la necesidad de transfusiones. El alo-TPH de DNE sin CY-PT se ha relacionado con un mayor requerimiento transfusional, que se han atribuido a diferencias en la disparidad génica (Xenocostas *et al*, 2003) y al deterioro de los progenitores durante su transporte (Jansen *et al*, 2009). Cabe señalar que las diferencias observadas en los requerimientos transfusionales se manifestaron durante los 6 primeros meses del trasplante, desapareciendo ulteriormente. Un posible sesgo en la interpretación de este hallazgo podría estar en la selección natural por la que los pacientes que permanece vivos a más largo plazo son aquellos con menos complicaciones y, por tanto, con unos requerimientos transfusionales menores.

La incompatibilidad ABO mayor y bidireccional mostró un valor pronóstico independiente tanto en el retraso de la independencia transfusional de hematíes como en un mayor requerimiento transfusional de los mismos, confirmando lo ya descrito en

la literatura en trasplantes de médula ósea (Mielcarek *et al*, 2000; Seebach *et al*, 2005; Kimura *et al*, 2008) y de sangre periférica (Canals *et al*, 2004; Yuan *et al*, 2020). No obstante, esto no se tradujo en un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes, tal como se ha discutido previamente. En este tipo de incompatibilidad, la persistencia de las isoaglutininas del receptor podría, por un lado, hacer que estas se dirijan frente a la serie roja del donante en estadios tempranos y retrasar su prendimiento, y por otro, producir reacciones hemolíticas diferidas, lo que explicaría estas diferencias (Mielcarek *et al*, 2000). Además, en línea con lo previamente reportado, este impacto negativo de la incompatibilidad ABO mayor y bidireccional fue significativo tanto en los alo-TPH con AIR, los cuales se han relacionado con niveles persistentemente elevados de isoaglutininas (Worel *et al*, 2003; Wang *et al*, 2010), como en los AMA (Mielcarek *et al*, 2000; Seebach *et al*, 2005). No obstante, este efecto en la independencia transfusional de hematíes fue evidente sólo en el alo-TPH de hermano HLA idéntico. Aunque la incompatibilidad mayor se ha relacionado con un retraso en la independencia transfusional de hematíes, tanto en el alo-TPH de DNE (Kimura *et al*, 2008) como en el haploidéntico (Yuan *et al*, 2019), no pudimos observar diferencias en nuestro estudio, debido probablemente a su menor tamaño muestral. En cambio, la incompatibilidad ABO mayor sí se asoció con un retraso en la independencia transfusional de hematíes en los trasplantes que recibieron CY-PT. Esto contradice la hipótesis propuesta por algunos autores de que el potente efecto de la CY-PT sobre los linfocitos B suprimiría la producción de isoaglutininas, atenuando el efecto de dicha incompatibilidad (Fasan *et al*, 2016). Además, aunque con pocos pacientes, los trasplantes haploidénticos con incompatibilidad mayor requirieron más concentrados de hematíes a partir del primer mes postrasplante, por lo que esta hipótesis deberá resolverse en estudios prospectivos controlados bien diseñados.

El efecto de la incompatibilidad ABO mayor en las transfusiones del TSCU es más controvertido. Mientras algunos estudios han demostrado un mayor requerimiento (Tomonari *et al*, 2007; Konuma *et al*, 2019), otros, al igual que el nuestro, no han observado diferencias (Konuma *et al*, 2014; Kudek *et al*, 2015; Solves *et al*, 2016). Algunos autores han propuesto que el tratamiento inmunosupresor intenso con MMF suprimiría la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B (Blin *et al*, 2010), haciendo menos evidente el efecto de la incompatibilidad ABO. Sin embargo, tampoco observamos diferencias en aquellos en los que se empleó prednisona en lugar de MMF como profilaxis de la EICR, por lo que es más probable que esta ausencia de impacto de la incompatibilidad ABO en el TSCU sea debida a una menor

---

susceptibilidad de sus precursores eritroides a la citotoxicidad inducida por isoaglutininas.

Existe también controversia sobre la influencia de la incompatibilidad mayor en el requerimiento transfusional de plaquetas. Mientras algunos trabajos han reportado un efecto desfavorable (Canals *et al*, 2004; Grube *et al*, 2016; Yuan *et al*, 2020), otros, al igual que el nuestro, no pudieron demostrar diferencias (Weissinger *et al*, 2001; Griffith *et al*, 2019). Las diferentes políticas transfusionales de cada centro podrían también explicar en parte estas diferencias. Otra explicación que nos parece razonable es que la incompatibilidad ABO mayor produce un retraso exclusivamente en el prendimiento de la serie eritroide, contra la que van dirigidas las isoaglutininas, sin afectar al prendimiento de la serie plaquetar y granulocítica. Algunos autores han estudiado diferentes metodologías para evaluar la evolución de quimerismo ABO en los TPH con incompatibilidad mayor (Liu *et al*, 2013; Chen & Liu, 2017). Estas técnicas de citometría de flujo y de biología molecular no son de uso rutinario y habitualmente no se evalúa el prendimiento de la serie eritroide después del TPH. A nuestro entender, los requerimientos transfusionales de hematíes son en gran parte una medida subrogada del grado de prendimiento eritroide.

Otros factores que se asociaron a un mayor requerimiento y retraso en la independencia transfusional de hematíes y plaquetas fueron un estadio avanzado de la enfermedad y la transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante, confirmando lo reportado por otros (Griffith *et al*, 2019; Yuan *et al*, 2020; Konuma *et al*, 2019; Le Viellez *et al*, 2015). Probablemente, el requerimiento transfusional de hematíes durante el tratamiento de acondicionamiento refleje un mayor compromiso de la hematopoyesis debido al tratamiento quimioterápico previo, que por otra parte, suele ser más extenso en los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad. Probablemente por una razón similar, una menor cifra de hemoglobina previa al trasplante también se asoció con un mayor requerimiento de hematíes y plaquetas, lo que está en línea con publicaciones anteriores (Xenocostas *et al*, 2003). En cambio, con respecto a la asociación de un HCT-CI alto con un retraso en la independencia transfusional de hematíes y de plaquetas no hemos encontrado referentes en la literatura. Sin embargo, este hallazgo no resulta extraño si tenemos en cuenta la peor condición basal y comorbilidades de estos pacientes. El desarrollo de complicaciones postrasplante, como el SOS y la EICR aguda de grado III-IV, también se asoció a un mayor requerimiento y a un retraso en la independencia transfusional de hematíes y de plaquetas, lo que está en línea con lo reportado por otros (Ozkurt *et al*, 2009;

Prébet *et al*, 2010; Yuan *et al*, 2020). En el caso del SOS, se justificaría por un mayor consumo plaquetar y porque en el manejo de estos pacientes se trata de mantener hematocritos más altos (Carreras, 2015), mientras que en la EICR aguda se deba, probablemente, a su asociación con el sangrado mucoso.

Algunos estudios han relacionado la edad del receptor con un retraso en el injerto eritroide (Kimura *et al*, 2008; Yuan *et al*, 2020) y plaquetar (Nash *et al*, 1996), pero otros no han podido demostrarlo (Weissinger *et al*, 2001; Ozkurt *et al*, 2009; Yuan *et al*, 2019). En nuestro estudio, la edad se asoció con un aumento discreto de las transfusiones de plaquetas, sin afectar al requerimiento ni a la independencia transfusional de hematíes. Los pacientes con SMPC y SMD/SMPC fueron los que recibieron un mayor número de transfusiones de hematíes, lo que podría justificarse por el injerto más desfavorable en los pacientes con mielofibrosis. A pesar de que en el análisis univariable presentaron un mayor requerimiento de plaquetas, estos resultados no se confirmaron en el multivariable, lo que resulta paradójico, teniendo en cuenta la esplenomegalia habitual en estos pacientes. Otras variables sin aparente impacto en los requerimientos transfusionales fueron el sexo y el peso del receptor, el sexo y la edad del donante, el estado serológico del CMV, el haber recibido un ATSP previo, la compatibilidad Rh, el tipo de acondicionamiento y la celularidad CD34<sup>+</sup> infundida por kilo de peso del receptor. Destaca esta última, ya que diferentes estudios han relacionado una mayor celularidad con injertos y requerimientos transfusionales más favorables en el alo-TSP de hermano HLA idéntico (Griffith *et al*, 2005) y en el TSCU (Solves *et al*, 2016; Konuma *et al*, 2019). Un estudio reciente con 1762 trasplantes de diferentes tipos de fuente, de donante y de acondicionamiento halló un incremento en las transfusiones de hematíes durante los 30 primeros días en los alo-TPH con una celularidad de CD34<sup>+</sup> inferior a  $2 \times 10^6/\text{kg}$ , aunque sin analizar por separado los TSCU, cuyos requerimientos se han demostrado mayores (Yuan *et al*, 2020). En cambio, los mismos autores no hallaron diferencias en un estudio previo en trasplante haploidéntico (Yuan *et al*, 2019), a pesar de que en esta modalidad de alo-TPH se ha relacionado la celularidad CD34<sup>+</sup> con un retraso en el injerto plaquetar (Chang *et al*, 2009). En nuestro estudio, al igual que en otros (Erker *et al*, 2005; Ozkurt *et al*, 2009; Prébet *et al*, 2010), la celularidad CD34<sup>+</sup> infundida no mostró estar asociada con los requerimientos ni con la independencia transfusional en el alo-TSP ni en el TSCU. Es posible que la buena celularidad alcanzada en la inmensa mayoría de los injertos de sangre periférica, con solo un 3% de los mismos con menos de  $2 \times 10^6/\text{kg}$  de CD34<sup>+</sup> y un 22% con menos de  $4 \times 10^6/\text{kg}$ , así como la mejor selección

de las UCU pueda explicar estos hallazgos, al menos en parte. Lamentablemente, el posible efecto de otras subpoblaciones celulares no pudo ser evaluado.

La infección por CMV se ha relacionado con un retraso en el injerto plaquetar, bien por un efecto inhibitorio directo del virus o bien por el tratamiento con ganciclovir (Datta *et al*, 2015), y en un reciente estudio con 270 TSCU, los pacientes con anticuerpos anti-CMV recibieron más hematíes durante los 30 primeros días (Konuma *et al*, 2019). En nuestra serie, la seropositividad frente al CMV mostró un impacto negativo en los resultados transfusionales, pero este hallazgo no pudo demostrarse en el multivariable. Lamentablemente, ni la reactivación ni la infección por CMV pudieron ser analizadas. En cuanto al tipo de acondicionamiento, a pesar de que diversos estudios han demostrado un menor requerimiento en los trasplantes con AIR, incluyendo el TSCU (Wang *et al*, 2010; Weissinger *et al*, 2001; Yuan *et al*, 2020; Solh *et al*, 2011), nuestro estudio no pudo hallar diferencias.

No es de extrañar que los pacientes que recibieron más transfusiones presentasen una mayor mortalidad, ya que las variables que encontramos con valor pronóstico independiente en las necesidades transfusionales, como el estadio de la enfermedad, el HCT-CI, la EICR aguda y el SOS, se asocian a unos peores resultados del trasplante. De hecho, estas diferencias en la supervivencia no fueron significativas en el análisis multivariable. Diversos estudios han relacionado el número de transfusiones de plaquetas y hematíes con una mayor mortalidad en el trasplante de sangre periférica y médula ósea (Christou *et al*, 2015), el haploidéntico (Yuan *et al*, 2019) y el TSCU (Konuma *et al*, 2019), aunque dada la naturaleza retrospectiva de estos trabajos, no se pudo demostrar causalidad. Se ha especulado que la mayor frecuencia de infecciones en estos pacientes explicaría su mayor mortalidad, dada la relación entre injertos mieloides más tardíos, riesgo de infección y mayores requerimientos transfusionales. Por otra parte, a pesar del pronóstico desfavorable de los pacientes que recibieron más hematíes y plaquetas, la mayor transfusión de plaquetas con plasma incompatible no mostró diferencias en la SG ni en la MRT.

La elección de los componentes sanguíneos en los trasplantes con incompatibilidad ABO sigue suponiendo un desafío, especialmente en el caso de las plaquetas, donde se ha de tener en cuenta tanto su grupo ABO como el plasma del producto. Por una parte, las isoaglutininas del receptor se podrían unir a los antígenos del grupo ABO presentes en la superficie de las plaquetas, originando un peor rendimiento postransfusional e incluso refractariedad. Por otro lado, las isoaglutininas del plasma de los concentrados de plaquetas pueden desencadenar reacciones

hemolíticas en el receptor o, hipotéticamente, dirigirse frente a los precursores eritroides del donante y retrasar su injerto (Cooling, 2007). En los casos con incompatibilidad ABO, las guías recomiendan transfundir plaquetas que contengan plasma compatible tanto con el donante como con el receptor, aunque la evidencia en la que fundamentan esta recomendación es escasa (Booth *et al*, 2013; Worel, 2016; Kelley & Cushing, 2020). Además, los datos existentes sobre transfusión en la práctica clínica habitual muestran una gran heterogeneidad en la política transfusional de cada centro (Raimondi *et al*, 2004; Solves *et al*, 2021). En nuestro estudio, el 28% de las plaquetas transfundidas durante los 30 primeros días postrasplante contenían plasma incompatible frente al donante o al receptor. Si bien es cierto que no se llevaron a cabo estudios inmunohematológicos sistemáticos, ningún paciente desarrolló una hemólisis clínicamente significativa por este motivo. Esta incidencia se encuentra dentro de los amplios márgenes reportados en la literatura, que varían entre 1:2500 y 1:9000, con cuadros normalmente limitados a alteraciones en parámetros analíticos sin repercusión clínica (Karafin *et al*, 2012). Además, las plaquetas transfundidas en nuestro centro están suspendidas en un medio de solución aditiva, en las que se depleciona hasta el 65% de plasma, lo que ha demostrado ser efectivo y reducir las reacciones transfusionales adversas (Kerkhoffs *et al*, 2006).

Además de la preocupación por la hemólisis previamente discutida, la transfusión de anticuerpos o antígenos ABO no idénticos presentes en los concentrados de plaquetas se ha relacionado con la formación de inmunocomplejos, el desarrollo de SOS y con un peor pronóstico en el contexto del tratamiento de la leucemia aguda y el alo-TPH (Heal *et al*, 2005; Lapierre *et al*, 2005). En nuestro estudio, la transfusión de plaquetas con plasma incompatible durante los primeros 30 días no tuvo ningún efecto negativo en la SG ni en la MRT, sin embargo, estos resultados han de interpretarse con cautela, ya que en ellos interfieren otras muchas variables. Esto contrasta con lo reportado por Benjamin *et al*, que evidenció una mejoría en la supervivencia de los trasplantes ABO incompatibles al modificar el protocolo transfusional de su centro y transfundir plaquetas serológicamente compatibles con el donante y con el receptor, o deplecionadas de plasma (Benjamin & Antin, 1999). La transfusión de plaquetas suspendidas en solución aditiva que se realiza en nuestro centro, como se ha comentado previamente, podría justificar nuestros resultados, ya que al transfundir cantidades mucho menores de plasma, se evitaría la formación de estos inmunocomplejos, la activación macrofágica y la exacerbación de la toxicidad por el tratamiento. Por ello, consideramos que cuando las plaquetas están suspendidas en solución aditiva, la elección de este componente

---

podría seguir los mismos criterios que los concentrados de hematíes, por ejemplo, transfundiendo plaquetas de grupo O a un receptor A en un trasplante con incompatibilidad menor. Con ello se incrementaría el recuento postransfusional sin producir hemólisis ni empeorar el pronóstico de los pacientes. Aunque esta estrategia es segura, se necesitan estudios prospectivos que evalúen si este protocolo ofrece ventajas con respecto a las recomendaciones actuales.

En definitiva, este proyecto de tesis doctoral nos ha permitido constatar que una hemólisis clínicamente significativa debida a incompatibilidad ABO es un evento excepcional, ya que no identificamos ningún caso en nuestro estudio. Sin embargo, un número considerable de receptores de alo-TPH desarrollaron eventos inmunohematológicos de otra índole. El más frecuente fue la persistencia de isoaglutininas del receptor, con una incidencia al año del 8%, lo que es consistente con lo reportado en la literatura (Sniecinski *et al*, 1988). Destaca su relación con la recaída de la enfermedad de base, identificándose, en algún caso, la persistencia de isoaglutininas unas pocas semanas antes de la recaída. La mayoría de casos habían recibido un alo-TPH de donante emparentado con AIR, lo que habíamos relacionado con niveles persistentemente elevados de isoaglutininas en estudios previos (Solves, 2018). Como en el nuestro, otros estudios han reportado un incremento de la mortalidad de estos pacientes debido a diferentes causas (Watz *et al*, 2014). En ninguno de estos estudios se realizó una monitorización sistemática de isoaglutininas en todos los pacientes, sino sólo ante sospecha clínica o como estudio pretransfusional, lo que podría condicionar los resultados.

La incidencia de APSR hallada en nuestra serie (3,7% al año) se encuentra en el rango más bajo de los reportados por otros (3%-30%), aunque ésta varía ampliamente dependiendo del tipo de fuente y acondicionamiento (Rowley *et al*, 2011). En relación a los factores de riesgo de desarrollar una APSR, se comprobó su asociación con los trasplantes de donante familiar y la protección que confiere el desarrollo de una EICR aguda de grado II-IV, lo que se explica por el efecto de injerto contra célula plasmática, comentado en la Introducción (Tomac *et al*, 2018). Resalta la mayor incidencia de esta complicación en los pacientes que recibieron CY-PT como profilaxis de la EICR, aunque de manera no significativa. Este tratamiento se ha asociado a una menor incidencia de EICR aguda en el trasplante de hermano HLA idéntico (Kwon *et al*, 2019). Se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para comprobar estos resultados. No es de extrañar que las transfusiones de hematíes fuesen mayores en los pacientes con una APSR, pero esto no se tradujo en un peor

pronóstico y todos los pacientes alcanzaron la independencia transfusional antes del año, independientemente de si recibieron tratamiento o no. No existe en la literatura una evidencia científica sólida a favor de tratar a estos pacientes, ni cuál sería el tratamiento idóneo (Marco-Ayala *et al*, 2021). Nosotros presentamos recientemente una serie de 8 pacientes con APSR, en la que, a pesar de que el tratamiento fue efectivo en 4 de 5 pacientes, no hubo un beneficio claro en términos de concentrados de hematíes transfundidos ni tiempo hasta alcanzar la independencia transfusional (Marco-Ayala *et al*, 2020).

Entre los eventos inmunohematológicos no relacionados con la incompatibilidad ABO, la AHAI fue la complicación más frecuente del TSCU, con una incidencia a los dos años del 3%, destacando el desarrollo de EICR crónica en un alto número de pacientes (8 de 10). La asociación entre esta enfermedad autoinmune, los trasplantes de donantes no familiares y la EICR crónica ya ha sido previamente reportada, reflejando probablemente una desregulación inmune en este contexto (Sanz *et al*, 2014).

Por otra parte, la aloinmunización transfusional tuvo una incidencia baja (1% a los dos años), que se encuentra en el rango más bajo de los reportados por otros (1%-8%) (Booth *et al*, 2013). En cambio, la detección suele hacerse en una mediana alrededor de un mes postrasplante, mientras que en nuestro estudio fue de 270 días, lo que probablemente se deba al mayor tiempo de seguimiento de nuestra serie. En todos los casos fueron hallazgos de laboratorio sin hemólisis significativa y en ningún caso estaban dirigidos frente a antígenos del donante ni del receptor. Además, no se identificó ningún aloanticuerpo frente al sistema RhD, ni debido a la transfusión de plaquetas de grupo Rh positivo ni debido a la incompatibilidad Rh entre donante y receptor. Un estudio en trasplantes con AIR reportó una frecuencia de un 10% de aloinmunización anti-RhD en 21 pacientes con incompatibilidad Rh menor (Worel *et al*, 2011). Estas diferencias se deben probablemente a que en dicho estudio se realizaron análisis rutinarios en todos los pacientes, aunque ningún caso fue clínicamente importante ni alteró el curso del trasplante. Por todo ello, la aloinmunización anti RhD *de novo* no parece relevante en el alo-TPH en población adulta, siempre que el donante no esté previamente sensibilizado. Por otro lado, un estudio previo de nuestro grupo ya relacionó la incompatibilidad ABO con el desarrollo de aloanticuerpos no ABO, postulando una posible respuesta inmune exacerbada por los linfocitos debido a un mayor estímulo en este contexto de disparidad inmunogenética (La Rubia *et al*, 2001). En nuestro estudio, la proporción de pacientes con aloinmunización

transfusional fue mayor en los trasplantes con incompatibilidad ABO mayor. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el requerimiento transfusional de hematíes en este tipo de incompatibilidad ABO es mayor, tal y como se ha discutido previamente. Ello podría influir en los resultados, bien porque estos pacientes estén expuestos a más eventos sensibilizadores, o bien porque se identifiquen más casos al realizar el estudio pretransfusional, que de otra forma, pasarían desapercibidos. Se necesitan estudios inmunohematológicos rutinarios en todos los pacientes que reciben un alo-TPH para facilitar la interpretación de los resultados.

En síntesis, el trasplante con incompatibilidad ABO es un procedimiento seguro que no influye significativamente en el pronóstico de los pacientes. El desarrollo de reacciones hemolíticas y de otras complicaciones es infrecuente, aunque es necesario un adecuado conocimiento de las mismas para una rápida identificación y apropiado manejo, ya que en ocasiones pueden ser fatales. Por ello, la comunicación entre los equipos clínicos y los responsables del Servicio de Transfusión es esencial. Además, la incompatibilidad ABO mayor se asocia a un aumento de las necesidades transfusionales de hematíes, por lo que es aconsejable evitarla, siempre y cuando se disponga de otro donante idóneo. La identificación de esta y de otras variables relacionadas con mayores requerimientos, como el tipo de trasplante o la profilaxis de la EICR con CY-PT, cuyo uso se está extendiendo, resultan imprescindibles para que los Servicios de Transfusión puedan hacer una mejor previsión de sus necesidades y asegurar un adecuado manejo transfusional.



## **7 CONCLUSIONES**



1. Los trasplantes con incompatibilidad ABO no mostraron diferencias en la tasa y velocidad del injerto mieloide ni plaquetar. Tampoco hubo diferencias en la incidencia de EICR aguda o crónica, recaída, MRT, ni en la supervivencia.
2. Los trasplantes con incompatibilidad ABO mayor presentaron una tasa de independencia transfusional de hematíes más tardía y desfavorable que los ABO idénticos, pero las diferencias solo fueron significativas en el alo-TPH de hermano HLA idéntico.
3. Los pacientes que recibieron un alo-TPH con incompatibilidad ABO mayor requirieron más concentrados de hematíes que los ABO idénticos durante los 180 primeros días, pero estas diferencias fueron más evidentes en el de hermano HLA idéntico.
4. No encontramos diferencias en la independencia y requerimientos transfusionales de plaquetas según el tipo de compatibilidad ABO.
5. Tanto la tasa y velocidad de injerto mieloide y plaquetar, como la de independencia transfusional de hematíes y de plaquetas, fueron más favorables en el trasplante de hermano HLA idéntico, seguido del DNE, el haploidéntico y el TSCU.
6. El tipo de trasplante fue el factor más influyente en los requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes y de plaquetas en los 180 primeros días, siendo mayores en el TSCU, seguido del trasplante haploidéntico, de DNE y de hermano HLA idéntico.
7. En los trasplantes con CY-PT como profilaxis de la EICR, la velocidad y tasa del injerto, así como la independencia y los requerimientos transfusionales de hematíes y de plaquetas fueron similares entre los trasplantes de hermano HLA idéntico, de DNE y haploidénticos.
8. Otros factores que mostraron un impacto negativo en la independencia transfusional y en los requerimientos de unidades de hematíes y de plaquetas fueron el estadio avanzado de la enfermedad, el uso de CY-PT como profilaxis de la EICR, la transfusión de hematíes en los 10 días previos al trasplante y el desarrollo de una EICR aguda de grado III-IV y de un SOS. Además, otros factores tuvieron una influencia en sólo alguno de estos resultados:
  - a. Un HCT-CI alto afectó negativamente a la independencia transfusional de hematíes y de plaquetas.

- b. Los pacientes con SMPC y SMD/SMPC tuvieron un mayor requerimiento transfusional de hematíes.
  - c. La edad del receptor aumentó el requerimiento de plaquetas.
  - d. Un nivel bajo de hemoglobina pre-trasplante aumentó el requerimiento de hematíes y plaquetas.
9. Los pacientes con mayores necesidades transfusionales de hematíes o de plaquetas durante los 30 primeros días tuvieron un peor pronóstico, sin que influyera la transfusión de plaquetas serológicamente incompatibles.
10. El desarrollo de una hemólisis clínicamente significativa en los trasplantes ABO incompatibles es una complicación excepcional. El evento inmunohematológico más frecuente fue la persistencia de isoaglutininas del receptor (8% al año), siendo la mayoría de casos alo-TPH familiares con AIR.
11. El único factor de riesgo para desarrollar una APSR, cuya incidencia fue 3,7% al año, fue el alo-TPH emparentado, mientras que el desarrollo de una EICR aguda de grado III-IV fue un factor protector. Todos los pacientes alcanzaron la independencia transfusional de hematíes, independientemente de si recibieron tratamiento o no, y no hubo diferencias en el pronóstico con respecto a los pacientes que no la desarrollaron.
12. El desarrollo de aloanticuerpos fue un evento muy raro (0,8% a los dos años), y ningún paciente se sensibilizó frente al antígeno RhD.

## **8 BIBLIOGRAFÍA**



- Abou-Elella, A., Camarillo, T.A., Allen, M.B., Barclay, S., Bray, R.A., Rodey, G.E. & Hillyer, C.D. (1995) Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion*, **35**, 931–935.
- Arrollo, J.L. & Barbolla, L. (2014) Complicaciones inmunohematológicas del trasplante de células madre hematopoyéticas. In *Inmunohematología básica y aplicada*. 1st ed. pp 361–370. Cali.
- Atay, D., Erbey, F., Akcay, A. & Ozturk, G. (2015) Is ABO mismatch another risk factor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric thalassemic patients? *Pediatric Transplantation*, **19**, 645–651.
- Aung, F.M., Lichtiger, B., Bassett, R., Liu, P., Alousi, A., Bashier, Q., Ciurea, S.O., de Lima, M.J., Hosing, C., Kebriaei, P., Nieto, Y., Oran, B., Parmar, S., Qazilbash, M., Shah, N., Khouri, I., Champlin, R.E. & Popat, U. (2013) Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **160**, 798–805.
- Bacigalupo, A., Van Lint, D., Occhini, M., Margiocco, G., Ferrari, G. & Marmont, M. (1988) ABO compatibility and acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, **45**, 1091–1094.
- Badros, A., Tricot, G., Toor, A., Morris, C., Guo, C. & Cottler-Fox, M. (2002) ABO mismatch may affect engraftment in multiple myeloma patients receiving nonmyeloablative conditioning. *Transfusion*, **42**, 205–209.
- Benjamin, R.J. & Antin, J.H. (1999) ABO-incompatible bone marrow transplantation: the transfusion of incompatible plasma may exacerbate regimen-related toxicity. *Transfusion*, **39**, 1273–1274.
- Benjamin, R.J., McGurk, S., Ralston, M.S., Churchill, W.H. & Antin, J.H. (1999) ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation. *Transfusion*, **39**, 179–187.
- Bensigner, W., Buckner, C.D., Thomas, E.D. & Clift, R.A. (1981) ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation*, **33**, 427–429.
- Blacklock, H.A., Katz, F., Michalewicz, R., Hazlehurst, P., Davies, I., Prentice, H.G. & Hoffbrand, V. (1984) A and B blood group antigen expression on mixed colony

cells and erythroid precursors: relevance for human allogeneic bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology*, **58**, 267–276.

Blin, N., Traineau, R., Houssin, S., Peffault de Latour, R., Petropoulou, A., Robin, M., Larghero, J., Ribaud, P. & Socié, G. (2010) Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16**, 1315–1323.

Bolan, C.D. (2001a) Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility. *British Journal of Haematology*, **112**, 787–795.

Bolan, C.D. (2001b) Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, **98**, 1687–1694.

Booth, G.S., Gehrie, E.A., Bolan, C.D. & Savani, B.N. (2013) Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1152–1158.

Brierley, C.K., Littlewood, T.J., Peniket, A.J., Gregg, R., Ward, J., Clark, A., Parker, A., Malladi, R. & Medd, P. (2015) Impact of ABO blood group mismatch in alemtuzumab-based reduced-intensity conditioned haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, **50**, 931–938.

Buyse, I., Decorte, R., Baens, M., Cuppens, H., Semana, G., Emonds, M.P., Marynen, P. & Cassiman, J.J. (1993) Rapid DNA typing of class II HLA antigens using the polymerase chain reaction and reverse dot blot hybridization. *Tissue antigens*, **41**, 1–14.

Canaani, J., Savani, B.N., Labopin, M., Huang, X.-J., Ciceri, F., Arcese, W., Tischler, J., Koc, Y., Bruno, B., Gülbas, Z., Blaise, D., Maertens, J., Ehninger, G., Mohty, M. & Nagler, A. (2017a) Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*, **102**, 1066–1074.

Canaani, J., Savani, B.N., Labopin, M., Michallet, M., Craddock, C., Socié, G., Volin, L., Maertens, J.A., Crawley, C., Blaise, D., Ljungman, P.T., Cornelissen, J., Russell,

- N., Baron, F., Gorin, N., Esteve, J., Ciceri, F., Schmid, C., Giebel, S., Mohty, M., et al (2017b) ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT. *American Journal of Hematology*, **92**, 789–796.
- Canals, C., Muñoz-Díaz, E., Martínez, C., Martino, R. & Madoz, P. (2004) Impact of ABO incompatibility on allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced intensity conditioning. *Transfusion*, **44**, 1603–1611.
- Carreras, E. (2015) How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **168**, 481–491.
- Cesaro, S., Dalianis, T., Hanssen Rinaldo, C., Koskenvuo, M., Pegoraro, A., Einsele, H., Cordonnier, C. & Hirsch, H.H. (2018) ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **73**, 12–21.
- Chang, Y.-J., Xu, L.-P., Liu, D.-H., Liu, K.-Y., Han, W., Chen, Y.-H., Wang, Y., Chen, H., Wang, J.-Z., Zhang, X.-H., Zhao, X.-Y. & Huang, X.-J. (2009) The impact of CD34 +cell dose on platelet engraftment in pediatric patients following unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, **53**, 1100–1106.
- Chen, J. & Liu, F. (2017) Analysis of ABO chimera from peripheral red cells and reticulocytes by flow cytometry and micro gel column technique in patients post ABO incompatible HSCT. *Clinical Transplantation*, **32**, e13175.
- Christou, G., Kekre, N., Petrcich, W., Tokessy, M., Neurath, D., Giulivi, A., Saidenberg, E., McDiarmid, S., Atkins, H., Bence-Bruckler, I., Bredeson, C., Huebsch, L., Sabloff, M., Sheppard, D., Tay, J., Tinmouth, A. & Allan, D.S. (2015) Impact of platelet transfusion on toxicity and mortality after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion*, **55**, 253–258.
- Ciurea, S.O., Zhang, M.-J., Bacigalupo, A.A., Bashey, A., Appelbaum, F.R., Aljritawi, O.S., Armand, P., Antin, J.H., Chen, J., Devine, S.M., Fowler, D.H., Luznik, L., Nakamura, R., O'Donnell, P.V., Perales, M.-A., Pingali, S.R., Porter, D.L., Riches, M.R., Ringdén, O.T.H., Rocha, V., et al (2015) Haploidentical transplant with

- posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*, **126**, 1033–1040.
- Cohn, C.S. (2015) Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control*, **22**, 52–59.
- Cooling, L. (2007) ABO and platelet transfusion therapy. *Immunohematology*, **23**, 20–33.
- Cox, D.R. (1972) Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*, **34**, 187–220.
- Dahl, D., Hahn, A., Koenecke, C., Heuft, H.-G., Dammann, E., Stadler, M., Buchholz, S., Krauter, J., Eder, M., Sykora, K.-W., Klein, C., Ganser, A. & Sauer, M. (2009) Prolonged isolated red blood cell transfusion requirement after allogeneic blood stem cell transplantation: identification of patients at risk. *Transfusion*, **50**, 649–655.
- Damodar, S., Shanley, R., MacMillan, M., Ustun, C. & Weisdorf, D. (2017) Donor-to-recipient ABO mismatch does not impact outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation regardless of graft source. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **23**, 795–804.
- Daniel-Johnson, J. & Schwartz, J. (2011) How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion*, **51**, 1143–1149.
- Daniel-Johnson, J., Leitman, S., Klein, H., Alter, H., Lee-Stroka, A., Scheinberg, P., Pantin, J. & Quillen, K. (2009) Probiotic-associated high-titer anti-B in a group A platelet donor as a cause of severe hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, **49**, 1845–1849.
- Datta, S.S., Basu, S. & Chandy, M. (2015) An analysis of transfusion support in haematopoietic stem cell transplantation – report from a centre in India. *Transfusion and Apheresis Science*, **53**, 373–377.
- de Lima, M., Couriel, D., Thall, P.F., Wang, X., Madden, T., Jones, R., Shpall, E.J., Shahjahan, M., Pierre, B., Giralt, S., Korbling, M., Russell, J.A., Champlin, R.E. & Andersson, B.S. (2004) Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning

- regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*, **104**, 857–864.
- Desjonqueres, A., Illiaquer, M., Duquesne, A., Le Bris, Y., Peterlin, P., Guillaume, T., Delaunay, J., Riolland, F., Moreau, P., eacute, M.C.B.E.N., Chevallier, P. & Eveillard, M. (2016) Longer delay of hematological recovery and increased transfusion needs after haploidentical compared to non-haploidentical stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 1150–1152.
- Eiz-Vesper, B., Seltsam, A. & Blasczyk, R. (2005) ABO glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, **45**, 960–968.
- Erker, C.G., Steins, M.B., Fischer, R.-J., Kienast, J., Berdel, W.E., Sibrowski, W. & Cassens, U. (2005) The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, **45**, 1382–1390.
- Fasan, O., V O'Donnell, P., Pagliuca, A., Copelan, E.A. & Raj, K. (2016) Low Incidence of Hemolysis, Delayed Red Cell Engraftment and Pure Red Cell Aplasia with Post Transplantation Cyclophosphamide following ABO Mismatched Non-Myeloablative Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, S318–S319.
- Fine, J.P. & Gray, R.J. (1999) A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**, 496–509.
- Gajewski, J.L., Johnson, V.V., Sandler, S.G., Sayegh, A. & Klumpp, T.R. (2008) A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood*, **112**, 3036–3047.
- Glucksberg, H., Storb, R., Fefer, A., Buckner, C.D., Neiman, P.E., Clift, R.A., Lerner, K.G. & Thomas, E.D. (1974) Clinical Manifestations of Graft-Versus-Host Disease in Human Recipients of Marrow From HLA-Matched Sibling Donors. *Transplantation*, **18**, 1295–1304.
- Goldman, J. (2003) ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia Research*, **27**, 489–491.

- Gooley, T.A., Leisenring, W., Crowley, J. & Storer, B.E. (1999) Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in medicine*, **18**, 695–706.
- Griffith, L.M., McCoy, J.P.J., Bolan, C.D., Stroncek, D.F., Pickett, A.C., Linton, G.F., Lundqvist, A., Srinivasan, R., Leitman, S.F. & Childs, R.W. (2005) Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isoagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **128**, 668–675.
- Griffith, L.M., VanRaden, M., Barrett, A.J., Childs, R.W., Fowler, D.H., Kang, E.M., Tisdale, J.F., Klein, H.G. & Stroncek, D.F. (2019) Transfusion support for matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (1993-2010): factors that predict intensity and time to transfusion independence. *Transfusion*, **59**, 303–315.
- Grube, M., Wolff, D., Ahrens, N., Herzberg, P.Y., Herr, W. & Holler, E. (2016) ABO blood group antigen mismatch has an impact on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clinical Transplantation*, **30**, 1457–1465.
- Gutiérrez-Aguirre, C.H., Gómez-De-León, A., Alatorre-Ricardo, J., Cantú-Rodríguez, O.G., González-Llano, O., Jaime-Pérez, J.C., Mancías-Guerra, C., Flores-Jiménez, J.A. & Gómez-Almaguer, D. (2013) 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*, **54**, 1269–1277.
- Guttridge, M.G., Bailey, C., Sidders, C., Nichols, J., Bromham, J. & Watt, S.M. (2016) Human bone marrow processing using a new continuous-flow cell separation device. *Transfusion*, **56**, 899–904.
- Heal, J.M., Liesveld, J.L., Phillips, G.L. & Blumberg, N. (2005) What would Karl Landsteiner do? The ABO blood group and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **36**, 747–755.
- Hefazi, M., Litzow, M., Hogan, W., Gastineau, D., Jacob, E., Damlaj, M., Hashmi, S., Al-Kali, A. & Patnaik, M.M. (2015) ABO blood group incompatibility as an adverse risk factor for outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia undergoing HLA-matched peripheral blood hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion*, **56**, 518–527.

- Helming, A.M., Brand, A., Wolterbeek, R., van Tol, M.J.D., Egeler, R.M. & Ball, L.M. (2007) ABO incompatible stem cell transplantation in children does not influence outcome. *Pediatric Blood & Cancer*, **49**, 313–317.
- Hirokawa, M., Fukuda, T., Ohashi, K., Hidaka, M., Ichinohe, T., Iwato, K., Kanamori, H., Murata, M., Sakura, T., Imamura, M., Adachi, S., Suzuki, R., Morishima, Y. & Sakamaki, H. (2013) 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*, **19**, 1026–1032.
- Holcomb, C.L., Höglund, B., Anderson, M.W., Blake, L.A., Böhme, I., Egholm, M., Ferriola, D., Gabriel, C., Gelber, S.E., Goodridge, D., Hawbecker, S., Klein, R., Ladner, M., Lind, C., Monos, D., Pando, M.J., Pröll, J., Sayer, D.C., Schmitz-Agheguian, G., Simen, B.B., et al (2011) A multi-site study using high-resolution HLA genotyping by next generation sequencing. *Tissue antigens*, **77**, 206–217.
- Hows, J., Beddow, K., Gordon-Smith, E., Branch, D.R., Spruce, W., Sniecinski, I., Krance, R.A. & Petz, L.D. (1986) Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, **67**, 177–181.
- Jansen, J., Hanks, S.G., Akard, L.P., Morgan, J.A., Nolan, P.L., Dugan, M.J., Reeves, M.I. & Thompson, J.M. (2009) Slow platelet recovery after PBPC transplantation from unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, **43**, 499–505.
- Kanda, J., Ichinohe, T., Matsuo, K., Benjamin, R.J., Klumpp, T.R., Rožman, P., Blumberg, N., Mehta, J., Sohn, S.-K. & Uchiyama, T. (2009) Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion*, **49**, 624–635.
- Kanda, Y. (2013) Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 452–458.
- Kaplan, E.L. & Meier, P. (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, **53**, 457–481.
- Karafin, M.S., Blagg, L., Tobian, A.A.R., King, K.E., Ness, P.M. & Savage, W.J. (2012)

- ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions. *Transfusion*, **52**, 2087–2093.
- Keever-Taylor, C., Bredson, C., Loberiza, F.R., Jr, Casper, J.T. & Drobyski, W.R. (2001) Analysis of risk factors for the development of GVHD after T cell–depleted allogeneic BMT: effect of HLA disparity, ABO incompatibility, and method of T-cell depletion. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **7**, 620–630.
- Kelley, J.M. & Cushing, M.M. (2020) Transfusion Support for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. In *AABB Technical Manual*. 20 ed. pp 767–774. Bethesda (MD).
- Kerkhoffs, J.-L.H., Eikenboom, J.C., Schipperus, M.S., van Wordragen-Vlaswinkel, R.J., Brand, R., Harvey, M.S., de Vries, R.R., Barge, R., van Rhenen, D.J. & Brand, A. (2006) A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood*, **108**, 3210–3215.
- Kim, J.G., Sohn, S.K., Kim, D.H., Baek, J.H., Lee, K.B., Min, W.S., Kim, C.C., Lee, J.-J., Chung, I.-J., Kim, H.-J. & Lee, J.W. (2005) Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **35**, 489–495.
- Kimura, F., Sato, K., Kobayashi, S., Ikeda, T., Sao, H., Okamoto, S., Miyamura, K., Mori, S., Akiyama, H., Hirokawa, M., Ohto, H., Ashida, H. & Motoyoshi, K. (2008) Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica*, **93**, 1686–1693.
- Klumpp, T.R., Herman, J.H., Innis, S., Pearlman, E., Culling, N., Kotz, K.W., Slachta, C., Goldberg, S.L. & Mangan, K.F. (1996) Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **17**, 1035–1041.
- Klumpp, T.R., Herman, J.H., Ulicny, J., Emmons, R.V.B., Martin, M.E. & Mangan, K.F. (2006) Lack of effect of donor–recipient ABO mismatching on outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **38**, 615–620.

- Kollman, C., Anasetti, C., Antin, J.H., Davies, S.M., Filipovich, A.H., Hegland, J., Kamani, N., Kernan, N.A., King, R., Ratanatharathorn, V., Weisdorf, D. & Confer, D.L. (2001) Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, **98**, 2043–2051.
- Konuma, T., Kato, S., Ooi, J., Oiwa-Monna, M., Ebihara, Y., Mochizuki, S., Yuji, K., Ohno, N., Kawamata, T., Jo, N., Yokoyama, K., Uchimar, K., Tojo, A. & Takahashi, S. (2014) Effect of ABO Blood Group Incompatibility on the Outcome of Single-Unit Cord Blood Transplantation after Myeloablative Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 577–581.
- Konuma, T., Oiwa-Monna, M., Mizusawa, M., Isobe, M., Kato, S., Nagamura-Inoue, T., Takahashi, S. & Tojo, A. (2019) Red blood cell transfusion burden by day 30 predicts mortality in adults after single-unit cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1836–1846.
- Kudek, M.R., Shanley, R., Zantek, N.D., Smith, A.R. & Miller, W.P., IV (2015) The Impact of Graft/Recipient ABO Compatibility on Outcomes after Umbilical Cord Blood Transplant for Non-Malignant Disease. *Blood*, **126**, 4369–4369.
- Kwon, M., Bailén, R., Pascual-Cascón, M.J., Gallardo-Morillo, A.I., García Sola, A., Balsalobre, P., Solán, L., Dorado, N., Muñoz, C., Serrano, D., Martínez-Laperche, C., Buño, I., Anguita, J. & Díez-Martin, J.L. (2019) Posttransplant cyclophosphamide vs cyclosporin A and methotrexate as GVHD prophylaxis in matched sibling transplantation. *Blood advances*, **3**, 3351–3359.
- La Rubia, De, J., Arriaga, F., Andreu, R., Sanz, G., Jiménez, C., Vicente, A., Carpio, N., Marty, M.L. & Sanz, M.A. (2001) Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? *Transfusion*, **41**, 106–110.
- Lapierre, V.R., Mah, C.D., Auprin, A., Stambouli, F.R., Oubouzar, N., Tramalloni, D., Benhamou, E., Tiberghien, P. & Hartmann, O. (2005) Platelet Transfusion Containing ABO-Incompatible Plasma and Hepatic Venous-occlusive Disease after Hematopoietic Transplantation in Young Children. *Transplantation*, **80**, 314–319.
- Larghero, J., Rea, D., Esperou, H., Biscay, N., Maurer, M.-N., Lacassagne, M.-N., Ternaux, B., Traineau, R., Yakouben, K., Dosquet, C., Socié, G., Gluckman, E.,

- Benbunan, M. & Marolleau, J.-P. (2006) ABO-mismatched marrow processing for transplantation: results of 114 procedures and analysis of immediate adverse events and hematopoietic recovery. *Transfusion*, **46**, 398–402.
- Le Viellez, A., P'Ng, S., Buffery, S., Wright, M., Cooney, J., Cannell, P. & Purtill, D. (2015) Red cell and platelet transfusion burden following myeloablative allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Internal medicine journal*, **45**, 1286–1292.
- Lee, H.J., Gulbis, A., De Padua Silva, L., Hosing, C., Khouri, I., de Lima, M., Champlin, R.E. & Ciurea, S.O. (2008) Rituximab for passenger lymphocyte syndrome associated with allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, **42**, 67–69.
- Lee, J.-H., Lee, K.-H., Kim, S., Lee, J.-S., Kim, S.H., Kwon, S.-W. & Kim, W.-K. (2000) Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **25**, 179–184.
- Lee, J.-H., Lee, J.-H., Choi, S.-J., Kim, S., Seol, M., Kwon, S.-W., Park, C.-J., Chi, H.-S., Lee, J.-S., Kim, W.-K. & Lee, K.-H. (2003) Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **120**, 702–710.
- Liu, F., Li, G., Mao, X. & Hu, L. (2013) ABO chimerism determined by real-time polymerase chain reaction analysis after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfus*, **11**, 43–52.
- Logan, A.C., Wang, Z., Alimoghaddam, K., Wong, R.M., Lai, T., Negrin, R.S., Grumet, C., Logan, B.R., Zhang, M.-J., Spellman, S.R., Lee, S.J. & Miklos, D.B. (2015) ABO mismatch is associated with increased nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 1–9.
- Lopez, A., La Rubia, De, J., Arriaga, F., Jiménez, C., Sanz, G.F., Carpio, N. & Marty, M.L. (1998) Severe hemolytic anemia due to multiple red cell alloantibodies after an ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplant. *Transfusion*, **38**, 247–251.
- Loren, A.W., Bunin, G.R., Boudreau, C., Champlin, R.E., Cnaan, A., Horowitz, M.M., Loberiza, F.R. & Porter, D.L. (2006) Impact of Donor and Recipient Sex and Parity

- on Outcomes of HLA-Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **12**, 758–769.
- Ludajic, K., Balavarca, Y., Bickeboller, H., Rosenmayr, A., Fischer, G.F., Faé, I., Kalhs, P., Pohlreich, D., Kouba, M., Dobrovolna, M. & Greinix, H.T. (2009) Minor ABO-Mismatches are Risk Factors for Acute Graft-versus-Host Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **15**, 1400–1406.
- Luger, S.M., n, O.R.E., Zhang, M.-J., rez, W.S.P.E., Bishop, M.R., Bornhauser, M., Bredeson, C.N., Cairo, M.S., Copelan, E.A., Gale, R.P., Giral, S.A., Gulbas, Z., Gupta, V., Hale, G.A., Lazarus, H.M., Lewis, V.A., Lill, M.C., McCarthy, P.L., Weisdorf, D.J. & Pulsipher, M.A. (2011) Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 203–211.
- Ma, Y.-R., Wang, W.-J., Cheng, Y.-F., Zhang, Y.-Y., Mo, X.-D., Han, T.-T., Wang, F.-R., Yan, C.-H., Sun, Y.-Q., Chen, Y.-H., Wang, J.-Z., Tang, F.-F., Han, W., Wang, Y., Zhang, X.-H., Huang, X.-J. & Xu, L.-P. (2020) Impact of ABO incompatibility on outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 1068–1075 Available at: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0779-7>.
- Mantel, N. (1966) Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, **50**, 163–170.
- Marco-Ayala, J., Gómez-Seguí, I., Ortí, M., Blanco, A., Díaz, A., Carpio, N., Sanz, G. & Solves, P. (2020) Impacto del tratamiento de la aplasia pura de la serie roja; experiencia en un centro. *Haematologica*, **105**, S21–S22.
- Marco-Ayala, J., Gómez-Seguí, I., Sanz, G. & Solves, P. (2021) Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplantation*, **56**, 769–778.
- Martino, R., Caballero, M.D., Canals, C., Perez Simón, J.A., Solano, C., Urbano-Ispizua, A., Bargay, J., Rayon, C., Leon, A., Sarrá, J., Ordiozola, J., García Conde, J., Sierra, J. & San Miguel, J. (2001) Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective

- multicentre study. *British Journal of Haematology*, **115**, 653–659.
- Metha, J., Powles, R., Sirohi, B., Treleaven, J., Kulkarni, S., Saso, R., Tait, D. & Singhal, S. (2002) Does donor–recipient ABO incompatibility protect against relapse after allogeneic bone marrow transplantation in first remission acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplantation*, **29**, 853–859.
- Michallet, M., Le, Q.-H., Mohty, M., Prébet, T., Nicolini, F., Boiron, J.M., Esperou, H., Attal, M., Milpied, N., Lioure, B., Bordigoni, P., Yakoub-Agha, I., Bourhis, J.-H., Rio, B., Deconinck, E., Renaud, M., Chir, Z. & Blaise, D. (2008) Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Experimental Hematology*, **36**, 535–544.
- Mielcarek, M., Leisenring, W., Torok-Storb, B. & Storb, R. (2000) Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. *Blood*, **96**, 1150–1156.
- Mijovic, A. (2002) Alloimmunization to RhD antigen in RhD-incompatible haemopoietic cell transplants with non-myeloablative conditioning. *Vox sanguinis*, **83**, 358–362.
- Mohty, M., Malard, F., Abecassis, M., Aerts, E., Alaskar, A.S., Aljurf, M., Arat, M., Bader, P., Baron, F., Bazarbachi, A., Blaise, D., Ciceri, F., Corbacioglu, S., Dalle, J.-H., Dignan, F., Fukuda, T., Huynh, A., Masszi, T., Michallet, M., Nagler, A., et al (2016) Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **51**, 906–912.
- Montoro, J., Piñana, J.L., Hernández-Boluda, J.C., Hernani, R., Lorenzo, I., Pérez, A., Guerreiro, M., Balaguer-Rosello, A., Sanz, G.F., Carretero, C., Albert, E., Navarro, D., Sanz, M.A., Solano, C. & Sanz, J. (2020) Uniform graft-versus-host disease prophylaxis with posttransplant cyclophosphamide, sirolimus, and mycophenolate mofetil following hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical, matched sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*, 1–13.
- Moscardó, F., Sanz, J., Carbonell, F., Sanz, M.A., Larrea, L., Montesinos, P., Lorenzo,

- I., Vera, B., Boluda, B., Salazar, C., Cañigral, C., Planelles, D., Jarque, I., Solves, P., Martín, G., López, F., la Rubia, de, J., Martínez, J., Carpio, N., Martínez-Cuadrón, D., et al (2014) Effect of CD8<sup>+</sup> cell content on umbilical cord blood transplantation in adults with hematological malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 1744–1750.
- Nash, R.A., Gooley, T., Davis, C. & Appelbaum, F.R. (1996) The problem of thrombocytopenia after hematopoietic stem cell transplantation. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, **14**, S261–S273.
- O'Donnell, M.R. (2016) Blood Group Incompatibilities and Hemolytic Complications. In *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Vol 2. 5 ed. pp 955–960. Oxford.
- Olerup, O. & Zetterquist, H. (1992) HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue antigens*, **39**, 225–235.
- Ozkurt, Z.N., Yegin, Z.A., Yenicesu, I., Aki, S.Z., Yagci, M. & Sucak, G.T. (2009) Impact of ABO-Incompatible Donor on Early and Late Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*, **41**, 3851–3858.
- Petz, L.D. (2005) Immune Hemolysis Associated With Transplantation. *Seminars in Hematology*, **42**, 145–155.
- Prébet, T., Ladaïque, P., Ferrando, M., Chabannon, C., Faucher, C., De Lavallade, H., El-Cheikh, J., Furst, S., Vey, N., Stoppa, A.-M., Viens, P., Blaise, D. & Mohty, M. (2010) Platelet recovery and transfusion needs after reduced intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Experimental Hematology*, **38**, 55–60.
- Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P., Klingemann, H.G., Beatty, P., Hows, J. & Thomas, E.D. (1995) 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplantation*, **15**, 825–828.
- Pulsipher, M.A., Boucher, K.M., Wall, D., Frangoul, H., Duval, M., Goyal, R.K., Shaw, P.J., Haight, A.E., Grimley, M., Grupp, S.A., Kletzel, M. & Kadota, R. (2009) Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant

- Consortium Study ONC0313. *Blood*, **114**, 1429–1436.
- Raimondi, R., Soli, M., Lamparelli, T., Bacigalupo, A., Arcese, W., Belloni, M. & Rodeghiero, F. (2004) ABO-incompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplantation*, **34**, 321–329.
- Ramírez, P., Brunstein, C.G., Miller, B., DeFor, T. & Weisdorf, D. (2010) Delayed platelet recovery after allogeneic transplantation: a predictor of increased treatment-related mortality and poorer survival. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 981–986.
- Ratanatharathorn, V., Logan, B., Wang, D., Horowitz, M., Uberti, J.P., Ringdén, O., Gale, R.P., Khoury, H., Arora, M., Spellman, S., Cutler, C., Antin, J., Bornhäuser, M., Hale, G., Verdonck, L., Cairo, M., Gupta, V. & Pavletic, S. (2009) Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, **145**, 816–824.
- Remberger, M., Watz, E., Ringden, O., Mattsson, J., Shanwell, A. & Wikman, A. (2007) Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **13**, 97.
- Resnick, I.B., Tsigotis, P.D., Shapira, M.Y., Aker, M., Bitan, M., Samuel, S., Abdul-Hai, A., Ackerstein, A., Or, R. & Slavin, S. (2008) ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: A single center experience of 221 patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **14**, 409–417.
- Rowley, S.D. (2001) Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor–recipient pairs. *Bone Marrow Transplantation*, **28**, 315–321.
- Rowley, S.D., Donato, M.L. & Bhattacharyya, P. (2011) Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **46**, 1167–1185.
- Rožman, P., Košir, A. & Bohinjec, M. (2005) Is the ABO incompatibility a risk factor in bone marrow transplantation? *Transplant Immunology*, **14**, 159–169.

- Santamaria, P., Lindstrom, A.L., Boyce-Jacino, M.T., Myster, S.H., Barbosa, J.J., Faras, A.J. & Rich, S.S. (1993) HLA Class I Sequence-Based Typing. *Human Immunology*, **37**, 39–50.
- Sanz, G.F., Saavedra, S., Planelles, D., Senent, L., Cervera, J., Barragán, E., Jiménez, C., Larrea, L., Martín, G., Martínez, J., Jarque, I., Moscardó, F., Plumé, G., Andreu, R., Regadera, A.I., García, I., Mollá, S., Solves, P., La Rubia, J., Bolufer, P., et al (2001) Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. *Blood*, **98**, 2332–2338.
- Sanz, J., Arango, M., Carpio, N., Montesinos, P., Moscardó, F., Martín, G., López, F., Jarque, I., Lorenzo, I., La Rubia, De, J., Solves, P., Boluda, B., Salazar, C., Cañigral, C., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2014) Autoimmune cytopenias after umbilical cord blood transplantation in adults with hematological malignancies: a single-center experience. *Bone Marrow Transplantation*, **49**, 1084–1088.
- Sanz, J., Boluda, J.C.H., Martín, C., González, M., Ferrá, C., Serrano, D., de Heredia, C.D., Barrenetxea, C., Martínez, A.M., Solano, C., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2012) Single-unit umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with hematological malignancy using busulfan, thiotepa, fludarabine and ATG as myeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation*, **47**, 1287–1293.
- Sanz, J., Cano, I., González-Barberá, E.M., Arango, M., Reyes, J., Montesinos, P., Lorenzo, I., Jarque, I., Martínez, J., López, F., Arilla, M.J., Lancharro, A., Moscardó, F., López-Hontangas, J.L., Salavert, M., Sanz, M.A. & Sanz, G.F. (2015) Bloodstream Infections in Adult Patients Undergoing Cord Blood Transplantation from Unrelated Donors after Myeloablative Conditioning Regimen. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **21**, 755–760.
- Sanz, J., Picardi, A., Boluda, J.C.H., Martín, C., Ferrá, C., Nozzoli, C., Gonzalez-Vicent, M., Rambaldi, A., Valcarcel, D., Verdeguer, A., Serrano, D., de Heredia, C.D., Pascual, M.J., de Paz, R., Montesinos, P., Bartolozzi, B., Algarotti, A., Sanz, M.A., Arcese, W., Sanz, G.F., et al (2013a) Impact of Graft-versus-Host Disease Prophylaxis on Outcomes after Myeloablative Single-Unit Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1387–1392.
- Sanz, J., Wagner, J.E., Sanz, M.A., DeFor, T., Montesinos, P., Bachanova, V., Lorenzo, I., Warlick, E., Sanz, G.F. & Brunstein, C. (2013b) Myeloablative Cord

- Blood Transplantation in Adults with Acute Leukemia: Comparison of Two Different Transplant Platforms. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **19**, 1725–1730.
- Seebach, J.D., Stussi, G., Passweg, J.R., Loberiza, F.R., Jr, Gajewski, J.L., Keating, A., Goerner, M., Rowlings, P.A., Tiberghien, P., Eifenbein, G.J., Gale, R.P., van Rood, J.J., Reddy, V., Gluckman, E., Bolwell, B.J., Klumpp, T.R., Horowitz, M.M., Ringdén, O. & Barrett, A.J. (2005) ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **11**, 1006–1013.
- Shokrgozar, N. & Tamaddon, G. (2018) ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **12**, 322–328.
- Shulman, H.M., Sullivan, K.M., Weiden, P.L., McDonald, G.B., Striker, G.E., Sale, G.E., Hackman, R., Tsoi, M.S., Storb, R. & Thomas, E.D. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine*, **69**, 204–217.
- Snell, M., Chau, C., Hendrix, D., Fox, R., Downes, K.A., Creger, R., Meyerson, H., Telen, M.J., Laughlin, M.J., Lazarus, H.M. & Yomtovian, R. (2006) Lack of iso-hemagglutinin production following minor ABO incompatible unrelated HLA mismatched umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **38**, 135–140.
- Sniecinski, I., Oien, L., Petz, L.D. & Blume, K.G. (1988) Immunohematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation*, **45**, 530–534.
- Solh, M., Brunstein, C., Morgan, S. & Weisdorf, D. (2011) Platelet and Red Blood Cell Utilization and Transfusion Independence in Umbilical Cord Blood and Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Cell Transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **17**, 710–716.
- Solves, P. (2018) A review of isoagglutinin change kinetics in ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Stem Cell Research Therapy*, **2**, 1025.

- Solves, P., Carpio, N., Carretero, C., Lorenzo, J.I., Sanz, J., Gómez, I., López-Chuliá, F., Arilla, M.J., Regadera, A.I., Montesinos, P., Sanz, G.F. & Sanz, M.A. (2016) ABO incompatibility does not influence transfusion requirements in patients undergoing single-unit umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **52**, 394–399.
- Solves, P., Lozano, M., Zhiburt, E., Anguita Velasco, J., Maria Pérez-Corral, A., Monsalvo-Saornil, S., Yamazaki, S., Okazaki, H., Selleng, K., Aurich, K., Krüger, W., Buser, A., Holbro, A., Infanti, L., Stehle, G., Pierelli, L., Matteocci, A., Rigacci, L., De Vooght, K.M.K., Kuball, J.H.E., et al (2021) International Forum on Transfusion Practices in Haematopoietic Stem-Cell Transplantation: Summary. *Vox sanguinis*, **116**, 609–612.
- Sorrer, M.L., Maris, M.B., Storb, R., Baron, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G. & Storer, B. (2005) Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, **106**, 2912–2919.
- Stussi, G., Halter, J., Bucheli, E., Valli, P.V., Seebach, L., Gmür, J., Gratwohl, A., Schanz, U., Passweg, J.R. & Seebach, J.D. (2009) Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica*, **94**, 239–248.
- Stussi, G., Muntwyler, J., Passweg, J.R., Seebach, L., Schanz, U., Gmür, J., Gratwohl, A. & Seebach, J.D. (2002) Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **30**, 87–93.
- Tekgündüz, S.A. & Özbek, N. (2016) ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*, **54**, 24–29.
- Theilgaard-Monch, K., Raaschou-Jensen, K., Palm, H., Schjodt, K., Heilmann, C., Vindelov, L., Jacobsen, N. & Dickmeiss, E. (2001) Flow cytometric assessment of lymphocyte subsets, lymphoid progenitors, and hematopoietic stem cells in allogeneic stem cell grafts. *Bone Marrow Transplantation*, **28**, 1073–1082.
- Tomac, G., Bojanić, I., Mazić, S., Vidović, I., Raos, M., Čepulić, B.G., Seiwert, R.S., Kelečić, J. & Labar, B. (2018) Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible

- haematopoietic stem cell transplantation. *Blood Transfus*, **16**, 397–404.
- Tomonari, A., Takahashi, S., Ooi, J., Tsukada, N., Konuma, T., Kobayashi, T., Sato, A., Iseki, T., Yamaguchi, T., Tojo, A. & Asano, S. (2007) Impact of ABO incompatibility on engraftment and transfusion requirement after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Bone Marrow Transplantation*, **40**, 523–528.
- Tutschka, P.J., Copelan, E.A. & Klein, J.P. (1987) Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*, **70**, 1382–1388.
- Veelken, H., Wäsch, R., Behringer, D., Bertz, H. & Finke, J. (2000) Pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning. *Bone Marrow Transplantation*, **26**, 911–915.
- Wada, S., Asano-Mori, Y., Yamamoto, H., Yuasa, M., Kageyama, K., Kaji, D., Nishida, A., Ishiwata, K., Takagi, S., Yamamoto, G., Uchida, N., Yoneyama, A., Makino, S. & Taniguchi, S. (2019) No post-transplant pure red cell aplasia development in 106 major ABO incompatible cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 765–768.
- Wang, Z., Sorrow, M.L., Leisenring, W., Schoch, G., Maloney, D., Sandmaier, B.M. & Storb, R. (2010) The Impact Of Donor Type And Abo Incompatibility On Transfusion Requirements After Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplantation (Hct). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **16**, S261–S262.
- Watz, E., Remberger, M., Ringden, O., Lundahl, J., Ljungman, P., Mattsson, J., Wikman, A. & Uhlin, M. (2014) Analysis of donor and recipient ABO-incompatibility and antibody associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 264–271.
- Weissinger, F., Sandmaier, B.M., Maloney, D.G., Bensinger, W.I., Gooley, T. & Storb, R. (2001) Decreased transfusion requirements for patients receiving nonmyeloablative compared with conventional peripheral blood stem cell transplants from HLA-identical siblings. *Blood*, **98**, 3584–3588.

- Wirk, B., Klumpp, T.R., Ulicny, J., Herman, J.H., Gajewski, J.L., Martin, M.E., Emmons, R.V.B. & Mangan, K.F. (2008) Lack of effect of donor-recipient Rh mismatch on outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*, **48**, 163–168.
- Rowley, S.D. (2001) Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor–recipient pairs. *Bone Marrow Transplantation*, **28**, 315–321.
- Shokrgozar, N. & Tamaddon, G. (2018) ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **12**, 322–328.
- Worel, N. (2016) ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, **43**, 3–12.
- Worel, N. & Kalhs, P. (2008) ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, **93**, 1605–1607.
- Worel, N., Böhm, A., Rabitsch, W., Leitner, G., Mitterbauer, M., Kalhs, P., Mayr, W.R., Schwartz, D. & Greinix, H.T. (2011) Frequency and prognostic value of D alloantibodies after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion*, **52**, 1348–1353.
- Worel, N., Greinix, H.T., Mitterbauer, M., Lechner, K., Fischer, G., Mayr, W.R., Hocker, P. & Kalhs, P. (2002) Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning. *Transfusion*, **42**, 1293–1301.
- Worel, N., Greinix, H.T., Schneider, B., Kurz, M., Rabitsch, W., Knöbl, P., Reiter, E., Derfler, K., Fischer, G., Hinterberger, W., Hocker, P. & Kalhs, P. (2000) Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems. *Transfusion*, **40**, 543–550.
- Worel, N., Greinix, H.T., Supper, V., Leitner, G., Mitterbauer, M., Rabitsch, W., Fischer, G., Rosenmayr, A., Höcker, P. & Kalhs, P. (2007) Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity

conditioning. *Transfusion*, **47**, 1494–1502.

Worel, N., Kalhs, P., Keil, F., Prinz, E., Moser, K., Schulenburg, A., Mitterbauer, M., Mannhalter, C., Mayr, W.R., Schwarzinger, I., Hocker, P., Lechner, K. & Greinix, H.T. (2003) ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion*, **43**, 1153–1161.

Xenocostas, A., Yee, A., Wong, C.J., Sutton, D.M.C., Lipton, J.H., Kiss, T.L. & Messner, H.A. (2003) RBC transfusion requirements after allogeneic marrow transplantation: impact of the before-transplant Hb level on transfusion and early survival. *Transfusion*, **43**, 373–382.

Young, P.P., Goodnough, L.T., Westervelt, P. & DiPersio, J.F. (2001) Post-transplant complicationsImmune hemolysis involving non-ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, **27**, 1305–1310.

Yuan, S., Yang, D., Nakamura, R., Zhuang, L., Malki, Al, M.M. & Wang, S. (2019) RBC and platelet transfusion support in the first 30 and 100 days after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion*, **59**, 3371–3385.

Yuan, S., Yang, D., Nakamura, R., Zhuang, L., Malki, Al, M.M., Karanes, C. & Wang, S. (2020) Red blood cell and platelet transfusion support in the first 30 and 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Transfusion*, **98**, 833.

Zhu, K., Chen, J. & Chen, S. (2013) Treatment of Epstein–Barr Virus-associated lymphoproliferative disorder (EBV-PTLD) and pure red cell aplasia (PRCA) with Rituximab following unrelated cord blood transplantation: A case report and literature review. *Hematology*, **10**, 365–370.

Zupanska, B., Zaucha, J.M., Michalewska, B., Brojer, E. & Hellmann, A. (2005) Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, **45**, 16–20.