

# Transfusión y Trasplante

Dra. L. Barbolla.

*Clínica Puerta de Hierro  
Hospital Universitario U.A.M. MADRID*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA, Vol. 1 N° 3: 141-148  
Setiembre - Diciembre, 1997

## 1 - INTRODUCCION.

El aumento de los Trasplantes, (Tx), tanto en la diversidad de órganos que se trasplantan como del número de enfermos que se pueden beneficiar de estos procedimientos, ha hecho que esta terapia pase a ser una actividad rutinaria en muchos centros. Al éxito de los Tx en los últimos años, han contribuido múltiples factores, entre los que se encuentran los avances en diferentes disciplinas de la Medicina, tales como el desarrollo de técnicas anestésicas y quirúrgicas que permiten estas actuaciones tan agresivas, la actualización de métodos diagnósticos y de tratamiento, fundamentalmente de la infección, y de una manera singular el mejor conocimiento y control del Sistema Inmune.

El Banco de Sangre tiene un papel fundamental en el Trasplante de Células Progenitoras Hemopoyéticas (TCPH), tanto en el desarrollo general del Tx, como porque en este procedimiento es imprescindible la administración de diversos Componentes Sanguíneos (CS). La Transfusión (Tran) en estas circunstancias cobra un papel fundamental, ya que además de servir de terapia de soporte, imprescindible en estos pacientes, la sangre está constituida por elementos vivos, que en cierta manera se trasplantan, y por ello, hay que tener en consideración determinadas actuaciones transfusionales específicas para estos pacientes.

El enfermo trasplantado es un paciente complejo desde el punto de vista transfusional. Muchos de ellos son hipertransfundidos, por graves alteraciones hemostáticas, otros son politransfundidos, y todos, como denominador común, tienen la inmunidad al-

terada; en determinados pacientes esto sucede ya previamente al TCPH, por razón de su enfermedad, y por el tratamiento; en todos ellos, en el trasplante, su sistema inmunitario es modificado por el tratamiento inmunomodulador que reciben para facilitar la implantación de la médula trasplantada. Estas circunstancias les confieren singularidades en cuanto a determinadas actitudes transfusionales.

La complejidad del paciente trasplantado con relación a la Trans. es diferente según se trate de un Autotrasplante o de un Alogotrasplante, y dentro de éstos, según el grado de compatibilidad entre donante y receptor. En este sentido, es preciso considerar, tanto la identidad HLA, como la ABO y de otros sistemas eritrocitarios.

Cuando se trata de un TCPH autólogo, las células trasplantadas son del propio paciente. Sin embargo, cuando éste TCPH se realiza entre donante y receptor, en realidad se trasplantan al receptor dos Sistemas, procedentes del donante, el Hemopoyético y el Inmune y previamente se han destruido en el paciente. Ello va a tener consecuencias desde el punto de vista de la Trs, ya que el receptor va a cambiar no solamente los antígenos (Ag) de sus células hemáticas por los del donante, si no también la producción de los anticuerpos (Ac), que, en adelante van a ser producidos por el Sistema Inmune trasplantado. Este doble cambio, va a generar unas alteraciones específicas de este tipo de trasplantes.

Para mejor comprender estos cambios haremos un breve recordatorio de los cambios más importantes del sistema Hemopoyético e Inmune en los diferentes tipos de TCPH.

## 2 - TRASPLANTE DE CPH. CONSIDERACIONES GENERALES.

El TCPH es en la actualidad una alternativa de tratamiento eficaz en diversos procesos, en ocasiones enfermedades malignas, u otras alteraciones graves del Sistema Hemopoyético y del Sistema Inmune, o como coadyuvante y rescate hemopoyético en el tratamiento quimioterápico de tumores de otros órganos. El objetivo que se pretende con el TCPH, es poder repoblar una médula ósea alterada que, por si misma, no sería capaz de regenerarse, con un injerto de CPH capaces de reproducirse y diferenciarse. Este daño medular irreversible se puede deber bien a alteraciones propias de la médula, ocurridas de forma genética (talasemia), o adquirida (aplasias medulares idiopáticas), o bien a aplasias iatrogénicas, como consecuencia de aplicar determinados tipos de quimio o radioterapia a un paciente, con objeto de erradicar algún tipo de célula tumoral, hematológica o de otro tipo, y que secundariamente haya dañado a la médula.

Dependiendo de la procedencia de las CPH del injerto medular, el TCPH se denomina: alogénico, si estas CPH proceden de un individuo donante HLA idéntico o similar al receptor; en el caso concreto de que el donante sea un hermano gemelo univitelino, este TCPH se denomina singénico. Cuando las células del inóculo proceden del propio individuo, el TCPH se denomina autólogo.

En el TCPH alogénico, la probabilidad mayor de encontrar un donante para un injerto HLA idéntico al receptor suele ser entre los hermanos del paciente. No obstante en la actualidad existe la posibilidad de encontrarlo entre donantes no relacionado familiarmente con el paciente, (DNR) pero que reúna unas características que le hagan considerarlo adecuado para el trasplante. Estos donantes pueden encontrarse a través de los Registros Internacionales de Donantes de CPH, siendo posible que estas células procedan de un donante adulto o de un Cordón Umbilical. En el primer caso, las células pueden obtenerse directamente de la Médula Osea del donante o de la sangre periférica, mediante aferesis, previa administración al donante de algún factor de movilización de éstas células a la sangre. En el caso de Cordones Umbilicales, habitualmente estas células se encuentran congeladas, descongelándose cuando se va a realizar el TCPH.

En el caso del TCPH autólogo, habitualmente las CPH del propio paciente que serán el inóculo a trasplantar, se han obtenido con anterioridad y se guardan congeladas hasta el momento del TCPH.

En todos los casos, previo al TCPH, el paciente recibe una terapia acondicionadora, que puede ser

quimio y radioterapia, con objeto de eliminar la enfermedad tumoral. En el caso del Alo-TCPH además, se trata de destruir su sistema inmune, para que no se produzca un rechazo del injerto. Durante el post-TCPH, el receptor es sometido a una terapia inmunomoduladora, generalmente con Cyclosporina A y Methotrexate, con objeto de evitar la formación de Ac producidos por las células trasplantadas contra los Ag del propio receptor, lo que se conoce como Enfermedad del Injerto contra el Huesped. (EICH). Por último, los inóculos previamente a su trasplante pueden ser manipulados in vitro, bien para su purificación con objeto de obtener exclusivamente células progenitoras (CD 34), proceso que se denomina Selección Celular, bien para eliminar posibles células tumorales contaminantes, Purga del inóculo, o bien, en el caso del alo-TCPH, para eliminar linfocitos u otras células del donante, o modificar su función.

Todos estos detalles es necesario que sean conocidos en el Banco de Sangre cuando se planifica un TCPH para un determinado paciente, ya que el grado de complejidad entre unos y otros es muy diferente, y de ello va a depender en gran medida el planteamiento y la dificultad transfusional durante el periodo pre y post-trasplante.

La relación del paciente de TxMO con el Banco es muy estrecha. En primer lugar suelen ser pacientes ya transfundidos, y a veces sensibilizados, lo que ya puede tener trascendencia para la hemoterapia en el post-Tx. Durante este periodo, el paciente va a sufrir una pancitopenia que le hace subsidiario de recibir CS de un modo continuado. Se trata además de pacientes inmunosuprimidos, susceptibles de complicaciones infecciosas, EICH etc, por lo que su Trans. supone una de las situaciones mas complejas.

## 3 - TRANSFUSION EN TCPH.

Como ya se ha mencionado, el enfermo sometido a TCPH es un paciente muy particular desde el punto de vista de la Trans. Como características generales hay que considerar:

1 - Es un paciente que va a tener un periodo de pancitopenia post-TCPH, mayor o menor dependiendo de diversos factores. durante el cual va a ser dependiente de Trans. de diferentes CS.

2 - Generalmente es un paciente politransfundido, que puede estar sensibilizado a Ag, eritrocitarios, plaquetarios etc;

3 - Se trata de un paciente inmunosuprimido, lo que le hace susceptible de dos complicaciones específicas: el desarrollo de EICH y la susceptibilidad a determinadas infecciones que habitualmente no son consideradas es paciente inmunocompetente.

4 - Por último, en el caso del Alo-TCPH hay que tener en cuenta que al paciente se le ha trasplantando el Sistema Inmune y el Hemopoyético del donante, lo que supone cambios de Ag y de Ac.

Todas estas particularidades han de ser tenidas en cuenta ya que la Trs puede ser beneficiosa pero, en ocasiones puede, incluso, comprometer el éxito del Tx.

### 3.1 PANCITOPENIA EN EL TCPH. SOPORTE TRANSFUSIONAL.

#### 3.1.1 REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES.

En general como periodo de pancitopenia suele considerarse el post-TCPH, aun cuando ésta puede aparecer tambien en el pre-TCPH durante el acondicionamiento. En cuanto a las mediadas específicas estas deben empezarse ya desde el momento del acondicionamiento. Este periodo de citopenia del receptor, se considera hasta que en Sangre periférica alcanza cifras de 500/granulocitos mmc y mas de 20.000/Plaq/mmc. sin soporte transfusional, y es variable, pero por término medio, no inferior a 2-4 semanas. En general es menor en los Auto-TCPH, sobre todo en lo referente a la necesidad de Concentrados de Hematies (CH) y Concentrados de Plaquetas (CP) que son los CS habitualmente necesarios. El Plasma Fresco Congelado (PFC) y los Crio. son de uso esporádico.

Aunque la indicación de la Trans. sea clínica, se pueden tomar como cifras orientativas, que los CH se administran con valores de Hbna de 8 g/dl o menor, y los CP con un número de 15.000 o menor. Así como en los CH existe un mayor consenso, en los CP existe una gran variabilidad, teniendo que tener en cuenta no solo la cifra de plaquetas, sino el estado del paciente así como el periodo del trasplante, si está en periodo de aplasia sin signos de recuperación o si ésta se considera ya próxima porque existan signos de prendimiento granulocitario etc.

Entre los factores que condicionan el consumo de CS están, en primer lugar el tipo de Tx, Autólogo o Alogénico, y dentro de éstos la relación donante receptor, el grado de compatibilidad HLA, el número de Células CD-34 infundidas, la manipulación del injerto. Otros datos importantes son la superficie corporal, la edad, ya que se ha demostrado un mayor gasto en pacientes mayores, el diagnóstico, la refractariedad plaquetaria, la enfermedad venoclusiva, la EICH y la infección, principalmente por CMV.

Los enfermos con incompatibilidad ABO mayor, reciben mas CH, y sobre todo son dependientes de estas Trnas. durante mas tiempo que los ABO idénticos. Por término medio, un adulto viene transfundirse

de 8-12 u. de CH. de unidades estandar hasta su recuperación total.

La obtención de CS tiene importancia en determinados pacientes. Habitualmente los CH se utilizan de donaciones estandar. En cuanto a los CP, pueden usarse tanto de donaciones múltiples como de donaciones únicas obtenidas por aferesis, siendo recomendable administrarlas libres de leucocitos para evitar la sensibilización HLA. Si se tiene en cuenta que un paciente suele necesitar 1 CP/2-4 días, por un periodo prolongado, el riesgo de usar las de donaciones múltiples es muy superior al de donaciones únicas, en cuanto a sensibilización y transmisión de enfermedades. Por ello, parece razonable esforzarse en conseguir donantes de aferesis, en muchos casos relacionados con el enfermo, que puedan repetir las donaciones cada poco tiempo, a fin de llevar a cabo el Tx con el menor número posible de ellos. Esto es especialmente útil en los casos de receptores Citomegalovirus (CMV) negativo, por la dificultad de encontrar donantes similares, así como en los casos de refractariedad a las plaquetas, en los que se transfundirán plaquetas HLA compatibles. Actualmente se están usando los CP procesados a partir de Buffy-Coat, ya que con 4 unidades de sangre total se obtien el mismo resultado que con 6 u. por el método estandar.

En cuanto a la sensibilización por Ac y la producción de refractariedad, se ha demostrado que la administración de CP de donante único y desleucocitadas retrasan la sensibilización pero no la evitan. Por ello, para resolver este problema, se estan ensayando otros procedimientos, tales como la irradiación ultravioleta de los CP etc.

#### 3.1.2 IMPORTANCIA DE LA Trns. DE SANGRE EN EL RECHAZO DEL INJERTO EN EL TxMO.

En los pacientes de TCPH para tratamiento de la Aplasia Medular se observó que, en condiciones similares de identidad y tratamiento inmunosupresor, el índice de rechazos de los transfundidos previamente al Tx era mayor que en los que no habían recibido Trs, o las habían recibido en las 72 horas previas el Tto acondicionante para el Tx. Este fenómeno no se observa en los pacientes trasplantados para tratamiento de Leucemia o Linfoma.

Aunque no se conoce bien la causa de este rechazo, se ha especulado si podría deberse a sensibilización del receptor a Ag menores de histocompatibilidad, presentes en el donante, y no explorables por los métodos hoy en uso. En cualquier caso, en la práctica se recomienda que, en aquellos pacientes de Anemia Aplásica, que se consideren candidatos a TCPH, se evite en lo posible la Trans, sobre todo de CS celulares y, si esta se ha de llevar a cabo, se haga

en las 72 horas anteriores al acondicionamiento, a fin de evitar el rechazo de las CPH, y, por tanto, el fracaso del Tx.

### 3.2 INMUNOSUPRESION EN EL PACIENTE TCPH: COMPLICACIONES ESPECIFICAS.

Los pacientes sometidos a TCPH en general sufren enfermedades con alteraciones de la inmunidad (leucemias, linfomas, mielomas y otros tumores) que han sido tratados previamente al Tx con diversas drogas inmunosupresoras. Sin embargo, en el periodo a partir del acondicionamiento, este fenómeno se agrava por diversas causas. La inmunosupresión de los pacientes sometidos a TCPH deriva de una parte de la terapia antineoplásica que se administra al paciente con objeto de eliminar la enfermedad tumoral, que produce una destrucción del sistema Hematológico e inmune del receptor. En el caso del TCPH alogénico, además se trata de eliminar el sistema Inmune del receptor para evitar el rechazo del injerto. Por último, en el post-Tx se le administra terapia inmunomoduladora, generalmente CyA, Mtx, esteroides, y más raramente otras drogas con objeto de controlar la EICH provocada por los linfocitos del injerto.

Todas estas circunstancias provocan que el receptor, sobre todo en el periodo post-Tx tenga unas condiciones de inmunosupresión grave, que han de ser tenidas en cuenta desde el punto de vista transfusional. Las consecuencias más graves de esta inmunosupresión son la posibilidad del desarrollo de la EICH y de enfermedades infecciosas por gérmenes transmitidos por los CS, entre ellos el CMV y el VEB.

#### 3.2.1 PROFILAXIS DE LA EICH. IRADIACION DE LOS PRODUCTOS HEMOTERAPICOS.

Una complicación grave del TCPH es la EICH. Este síndrome parece producido por Ac generados por linfocitos T del donante contra diferentes Ag del receptor, tanto de células sanguíneas como otros órganos. Es probable que ello sea debido a diferencias antigénicas entre ambos, que no se pueden explorar con las técnicas actuales. Su patogenia es compleja, interviniendo mecanismos de inmunidad celular y humoral. En su forma aguda, aparece con el prendimiento del injerto, teniendo gravedad variable, que depende de la importancia y número de órganos afectados; éstos pueden ser la piel, el hígado el intestino y las células sanguíneas.

Aunque la EICH no es específica del TCPH y los linfocitos viables transfundidos pueden producirla en otro tipo de pacientes inmunosuprimidos, incluso en determinadas circunstancias en pacientes inmunocompetentes, es sin duda en este caso donde se observa con más frecuencia.

La fuente de linfocitos inmunocompetentes capaces de desarrollar el cuadro son, de una parte los del inóculo, pero también podrían contribuir los presentes en los CS celulares que se transfunden en el post-Tx. Se han desarrollado métodos para eliminar los linfocitos del injerto, mediante purgas con Ac monoclonales, que se han demostrado útiles en algunos casos de no identidad HLA R/D, pero no se emplean de rutina. Por otra parte, parece que la deplección linfocitaria produce alteraciones en el implante del injerto y además tiene repercusiones en otro aspecto importante del Tx, que es la provocación de inmunidad del injerto contra la enfermedad que se trata de eliminar. Este fenómeno ha sido observado principalmente en los pacientes con leucemia, por lo que habitualmente se le conoce como Reacción del Injerto Contra la Leucemia (ICL), aunque puede observarse frente a cualquier tumor.

La manera más eficaz de eliminar esta posibilidad de producción de EICH por los linfocitos de los CS, es su irradiación, que inhibe en un elevado porcentaje de células, tanto la síntesis de proteínas como la reproducción celular. Esto se lleva a cabo irradiando los CS con irradiación gamma, sobre todo los celulares, con una dosis de 1,5 a 3.0 Gy. La administración de CS irradiados debe comenzar desde el acondicionamiento para el Tx.

Una cuestión no resuelta es hasta cuando continuar con esta actitud en el post-Tx. En principio se irradiarán hasta que se está administrando terapia inmunosupresora, lo que puede representar entre 6-8 meses post-Tx en pacientes sin EICH, pero parece prudente hacerlo mientras se considere al paciente como inmunodeficiente, lo que podría estar en torno a los dos años; en los pacientes que desarrollen EICH crónica, esta precaución se tomará de por vida.

No se han demostrado efectos nocivos importantes de la irradiación sobre la viabilidad de las células sanguíneas; sin embargo si se han descrito fenómenos de alteración celular en los hematies en los que se ha demostrado una disminución de la VM post-Trans. y una alteración de la salida del K intracelular al espacio extracelular, que se incrementa con el periodo de almacenamiento. Esto que provoca un aumento de la concentración de K mayor en los CH irradiados y almacenados durante varios días que puede llegar a cifras importantes (70-80 mEq/l). Aunque habitualmente este fenómeno no parece tener importancia clínica en transfusiones en adultos con función renal normal, si debe ser tenido en cuenta en el caso de transfusión de CH a neonatos, en los que la subida brusca de K puede tener consecuencias graves.

En cuanto a la acción de la irradiación en los leucocitos se ha demostrado una disminución de la

liberación de la enzima NO-sintasa, sin que actualmente se conozca su repercusión clínica. En las plaquetas parece no tener efectos importantes al menos durante el periodo en que estas son utilizadas en Trans.

### 3.2.2 INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA Trn. EN TCPH.

El paciente con un TCSH tiene un elevado riesgo de sufrir una infección transmitida por Trans, debido por un lado a una mayor susceptibilidad a la infección por su inmunosupresión, y de otro, al elevado número de CS que recibe.

Especial consideración merece la infección producida por el, Citomegalovirus (CMV), ya que es causa de cuadros graves, entre los que destaca la neumonía, con una elevada mortalidad. Esta posibilidad se puede producir, en los pacientes CMV (-), por infección a través del germen presente en las células nucleadas, principalmente linfocitos, de los CS, y que se transfunden en el post-Tx; en los pacientes ya CMV (+), se pueden reinfectar por reactivación del virus del propio individuo.

En el momento actual, la política de Trns. con respecto al CMV, es el transfundir productos CMV (-) en aquellos casos de alo-Tx, receptor y donante CMV (-). Dada la dificultad de obtención de estos productos, es conveniente que se reserven para estos casos especiales. En el caso de no disponer de CS CMV negativos, se pueden utilizar productos filtrados.

En aquellos casos de receptores CMV (+), parece que la incidencia de infección y mortalidad es similar si reciben productos CMV (-) o sin determinar el estado CMV del donante. En cualquier caso, tanto para pacientes CMV (+) o (-), si parece eficaz el transfundir todos los CS celulares a través de filtro, con objeto de eliminar el mayor número de células posibles portadores del germen, incluso en donantes en los que no se detectan Ac CMV, y, por tanto se consideran como CMV(-).

### 3.3 - INCOMPATIBILIDAD ABO Y TCPH.

Esta complicación es específica del alotransplante ya que la diferencia ABO entre R/D no constituye una barrera para el mismo. La CPH no expresa estos Ag, y, por tanto, aun en casos de incompatibilidad ABO R/D, ésta no puede ser destruida por los Ac plasmáticos del receptor. Las situaciones de diferencia ABO posibles son, como en Trns, casos de Incompatibilidad Mayor (IM, receptores grupo O de injertos grupo A, B o AB) y de Incompatibilidad menor (Im, receptores grupo A o B de injertos grupo O), o doble incompatibilidad. Como la identidad HLA es prioritaria, cuando se dispone de un donan-

te idéntico, el Tx puede llevarse a cabo incluso en aquellos casos de IM ABO entre R/D, aunque si es posible, se prefiera un donante ABO idéntico o con Im.

Aunque el periodo de prendimiento del injerto no se vea afectado en algunos aspectos, tanto en las situaciones de IM como en las de Im, si que existen problemas específicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de la Trns. Es preciso también tener en cuenta que este Tx implica un cambio en los Ag de las células hemáticas, sin que estos Ag cambien su expresión en otras células del organismo que los exhiben, tales como epitelios, algunos endotelios etc. y que, además habrá un cambio en la producción de nuevos Ac, ya que se trasplanta también un nuevo Sistema Inmune. Esta situación podría dar lugar a reacciones entre los Ag de algunos órganos del receptor y los nuevos Ac producidos.

Las pautas transfusionales adecuadas varían dependiendo del tipo de incompatibilidad y del momento de su estudio.

### 3.3.1 COMPLICACIONES EN EL Tx MEDULAR CON IM.

#### 3.3.1.1 - Periodo precoz.

La complicación más importante es el cuadro hemolítico agudo de los hematies del injerto por los Ac del receptor. Este fenómeno se produce exclusivamente cuando el inóculo es de Médula Osea, debido a que las CPH en la médula se extraen con gran cantidad de sangre periférica. Habitualmente el volumen del injerto a transfundir al receptor es de 800-1000 ml para un adulto, de sangre ABO incompatible. Esto produciría una reacción hemolítica transfusional grave, que se puede minimizar por:

1 - Retirada de los Ac anti-A o anti-B del receptor previamente al Tx, mediante plasmáferesis o inmunoabsorción de los mismos sobre sustancias A o B de grupo específicas. Son métodos caros, y, en cierta manera complicados, al tener que realizarlos en un paciente inmunosuprimido. Disminuyen temporalmente el Ac, aunque luego éste vuelve a elevarse.

2 - Retirada de los hematies del inóculo, mediante centrifugación en un separador celular o por sedimentación con Hidroxietil-almidón al 6%, en una proporción 1/8. Este sistema es el más utilizado en la actualidad y así se obtienen inóculos con un volumen residual de hematies de 10-20 ml, conservando un buen porcentaje de células mononucleadas.

Con esta cantidad de hematies, el cuadro hemolítico, en pacientes bien hidratados profilácticamente, reviste poca importancia clínica, aunque en ocasiones se puede observar discreta hemoglobine-

mia, hemoglobinuria, y tiritona, fiebre, hipertensión o disnea, que se tratarán sintomáticamente. Es muy conveniente controlar la diuresis adecuadamente.

Es los casos que el injerto se obtiene de sangre periférica, este fenómeno es habitualmente insignificante, por lo que en muchas ocasiones no se retiran los escasos hematies que lo contaminan. En cualquier caso, si se debe monitorizar la transfusión con hidratación del paciente.

### 3.3.1.2 - Periodo tardío.

En algunos pacientes con IM, con prendimiento normal de granulocitos y plaquetas, se ha descrito un cuadro de Aplasia Selectiva de la Serie Roja (ASSR), caracterizado por una necesidad prolongada mas allá del día +70 de Trns. de CH, ausencia de reticulocitos y una falta de precursores eritroides en la Médula Osea, con celularidad normal del resto de las series. Este cuadro, de mecanismo inmune parece deberse a la destrucción de los eritroblastos provenientes de las CPH trasplantadas, por el Ac plasmático causante de la IM. Su duración está relacionada con la presencia del Ac, tanto del previo al Tx, como del sintetizado por los linfocitos B residuales del receptor, que no han sido eliminados por la terapia del acondicionamiento.

En algunos pacientes con cuadro de ASSR, además de ser transfundidos con CH grupo 0, se ha ensayado un programa de plasmaferesis con objeto de retirar el Ac, lo que parece acortar el periodo de dependencia transfusional de CH. Además estos pacientes han sido tratados con eritropoyetina e incluso ATG.

El periodo de detección del Ag de los eritrocitos trasplantados, determinados por aglutinación en el receptor es variable, y depende del Ac residual, y de otros factores que condicionan el prendimiento, aunque normalmente suele ser no mas tarde del día +70 post-TxMO.

Con respecto a los Ac, en estos pacientes la regla es que el causante de la incompatibilidad vaya desapareciendo paulatinamente; éste suele descender al día siguiente de la infusión del injerto, probablemente por absorción sobre los hematies incompatibles, elevandose posteriormente. El periodo de desaparición total, es variable, y depende de si se han retirado previamente mediante plasmaferesis pre o post-Tx, y sobre todo de la persistencia de la población residual de linfocitos B del receptor, así como de su eliminación. En algunos casos excepcionales se han documentado persistencias de hasta 600 días post-Tx.

Un hecho observado por algunos autores es la menor frecuencia de EICH en los Tx con IM que en los de Im o idénticos. Una posible explicación a este

hecho podría ser la eliminación de algunos linfocitos del inóculo, implicados en la patogenia de la EICH, por los Ac ABO incompatibles del receptor, aunque esto no ha sido documentado.

### 3.3.1.3 - Ag, Ac y transferasas plasmáticas en Tx de médula con IM.

En cuanto a la transferasa plasmática ABO del receptor, proveniente de los sistemas hemopoyético e inmune trasplantados, se ha demostrado en una pequeña cantidad (0-5% de los valores normales), lo que demuestra que la enzima aportada por estos sistemas es muy escasa.

## 3.3.2 COMPLICACIONES DEL Tx MEDULAR CON Im ABO.

### 3.3.2.1 - Periodo precoz.

A pesar de que en el inóculo, existe una cantidad considerable de plasma del donante, no se han descrito complicaciones hemolíticas debidas a destrucción de hematies del receptor por el Ac incompatible. En aquellos donantes de título excepcionalmente elevado, podría retirarse el plasma del inóculo.

### 3.3.2.2 - Periodo tardío.

La complicación mas grave debida a la Im, es la posible producción de un cuadro de Anemia Hemolítica de Mecanismo Inmune (AHMI) de los hematies del receptor por Ac generados por linfocitos B del donante presentes en el inóculo. Suele aparecer en receptores grupo A o B de injertos grupo O, a los 7-12 días post-Tx, y clínicamente es un cuadro que cursa con anemia progresiva, hemoglobinuria y sobre todo bilirrubina elevada. La prueba directa de la Antiglobulina Humana es positiva, y en el plasma y en el eluido se detecta el Ac anti-A o anti-B que no tenía previamente el receptor. Este cuadro se ha observado con mas frecuencia en aquellos pacientes que, como profilaxis de la EICH, han recibido solamente Cyclosporina A, debido a su acción mas selectiva solo sobre los linfocitos T, mientras que los B pueden seguir produciendo Ac para el que ya estaban condicionados.

El tratamiento consiste en la corrección clínica de la hemolisis y de la anemia mediante Trs de CH grupo 0 radiados. En algunos casos han sido necesarias plasmaferesis para retirar el Ac.

### 3.3.2.3 - Ag, Ac y transferasas plasmáticas en Tx medular con Im.

La desaparición de los hematies del receptor, y por tanto del Ag incompatible, y su sustitución por los del donante, con su nuevo grupo, es muy variable, debido a que las Trns. desde el acondicionamiento

to, se le administran ya del grupo del donante. No existe documentación de si la expresión de este Ag sufre variaciones en otras células del organismo.

El comportamiento de los Ac en el receptor no es homogéneo. Se ha documentado que, en todos los TCPH, independientemente de su relación ABO R/D, existe una inmunodeficiencia generalizada, que afecta también a los Ac anti-A y anti-B, que aparecen en límites bajos. En los casos de Im, en los receptores A o B de injertos 0, el anti B o anti A que ya tenía el receptor, pero producido ahora por los linfocitos del donante, aparece en título bajo. El Ac anti-A o anti-B, que debería producirse por los linfocitos trasplantados, no se detecta, lo que se ha supuesto debido, bien a que se ha adquirido inmunotolerancia al Ag, o bien, que se encuentre absorbido en otras estructuras del organismo que exhiban el Ag, o, en los individuos secretores, se encuentre neutralizado. En los casos de receptores AB de injertos A o B, el nuevo Ac anti-B o anti-A se detecta pasado 1 año del Tx, y solamente en plasma total.

Las transferasas plasmáticas del receptor, deberían disminuir en la parte proporcional de los Sistemas hemopoyético e inmune eliminados. Sin embargo, existe un comportamiento dual. En algunos pacientes grupo A o B, que se trasplantan médulas grupo 0, la transferasa plasmática no disminuye significativamente, ya que estos sistemas aportan cantidades escasas, detectándose, por consiguiente, la aportada al plasma por el resto del organismo. En otros pacientes, en similares condiciones, la enzima deja de detectarse en el post-TxMO, al encontrarse inhibida por un Ac contra la misma, producido por los linfocitos grupo 0, trasplantados del donante, contra la enzima plasmática proveniente del resto de las células del organismo. Este Ac puede considerarse como una expresión humoral de la reacción de EICH.

#### 4 - PAUTAS TRANSFUSIONALES EN Tx MEDULAR CON DIFERENTE ABO R/D

Los efectos nocivos de esta incompatibilidad pueden ser minimizados mediante un programa transfusional adecuado.

En los casos de IM, el cuadro hemolítico agudo de los hematies del injerto se puede evitar mediante los métodos descritos de retirada de los Ac del receptor o los hematies del inóculo; en el post-Tx, en tanto se detecta el Ac incompatible en el receptor, se transfundirán CH grupo 0.

En cuanto a la prevención de la ASSR, lo más importante es no aportar Ac incompatible en forma pasiva, vía transfusión de plasma o plaquetas grupo 0. Si bien durante un tiempo se ha considerado transfundir plaquetas del grupo del donante, el he-

cho de que el Ag ABO de las mismas pueda estimular la formación de Ac incompatible, hace más aconsejable el que sean grupo 0, pero siempre retirandoles el plasma antes de su infusión. Cuando el receptor ya pertenece al grupo del donante, en los Ag y los Ac, se seguirán las reglas habituales.

Con respecto a la ASSR, esta debe empezarse a sospechar ante la necesidad transfusional continuada más allá del día 30, y, por supuesto, más de 60 días. Se investigará la persistencia del Ac responsable, ausencia de reticulocitos y de eritroblastos en la M.Osea, así como la posibilidad de aglutinación mixta y PD de Anmtiglobulina Humana positiva con eluido con recuperación del Ac responsable. Se instaurará el tto adecuado lo más precoz posible.

En la Im, el objetivo es evitar la posible AHMI de los hematies del receptor, para lo que es muy útil que los CH, ya desde el momento del acondicionamiento, se transfundan del grupo del donante, con lo que no se producirá hemólisis, incluso en el caso de producción de Ac por los linfocitos trasplantados. En cuanto a los CP, pueden ser del grupo del receptor, o del donante, retirandoles el plasma, aunque en este caso el aporte de Ac no tenga tanta trascendencia.

De lo anteriormente expuesto se puede deducir que, si bien es preferible la identidad ABO entre R/D en el TxMO, la no identidad, convenientemente manejada, no debe constituir un problema mayor. Además, puede contribuir al mejor conocimiento de esta Sistema, si bien, es precisamente en estos casos en los que la colaboración entre los distintos miembros que intervienen en el Tx debe ser más estrecha.

#### 5- OTRAS INCOMPATIBILIDADES DE GRUPO

Además de las diferencias R/D ya descritas, pueden existir otras, en sistemas eritrocitarios, plaquetarios o granulocitarios que creen problemas transfusionales. Estas pueden ser, bien por sensibilizaciones previas del receptor a algún Ag del donante, o por el contrario, porque el donante está sensibilizado a algún Ag, y sus linfocitos trasplantados seguirán produciéndolo, pero ya en el receptor, con el consiguiente problema hemolítico.

Con respecto a la sensibilización eritrocitaria, los pacientes con hemopatías malignas no suelen estar sensibilizados, a pesar de estar politransfundidos, posiblemente a causa de la inmunosupresión. En el caso de que esto ocurriera, y la incompatibilidad entre el Ac del receptor y el Ag en los hematies del inóculo pudiera dar lugar a una reacción hemolítica, se procederá a la retirada de los hematies del mismo de forma similar a la IM ABO. En el post-Tx, los CH serán compatibles con el receptor, en tanto desaparezca el Ac.

En cuanto a la sensibilización del donante, el caso más frecuente es el de mujeres Rh Neg. que han tenido hijos Rh Pos, y que son donantes para receptores Rh Pos.; las pautas son similares para estas u otras especificidades. El Ac empezará a producirse en el receptor a partir del post-TxMO, además estimulado por sus propios hematies residuales del receptor. Por tanto, es conveniente que ya desde el momento del acondicionamiento se transfunda sangre carente del Ag contra el cual el donante está sensibilizado, a fin de evitar la reacción hemolítica en el post-Tx. Es importante tener este hecho en cuenta, sobre todo en mujeres donantes, que hayan estado embarazadas, aunque que en el momento de la donación no se detecte el Ac, ya que éste aparecerá clínicamente detectable a partir del día +10-12 del post-Tx.

En cuanto a la inmunización leucocitaria y, sobre todo plaquetaria, el mecanismo es similar al descrito. La segunda, reviste características especiales, por el problema que supone la refractariedad plaquetaria en casos de hemorragia. Es por ello conveniente que, en lo posible, se evite ésta en el pre-Tx, transfundiendo los productos celulares desleucocitados, generalmente a través de filtro. También podría ser eficaz tratar los CP con radiación UV. En los casos de refractariedad la alternativa es la transfusión de CP de donante único, compatible y a ser posible HLA idéntico.

## 6 - QUIMERISMO EN TxMO.

Se denomina quimerismo a la coexistencia en un individuo, de dos poblaciones celulares de distinta composición antigénica. Con respecto a los Ag eritrocitarios y plaquetarios, en el caso del TCPH puede darse esta circunstancia en aquellos pacientes en los que no se ha eliminado toda la población hemopoyética del receptor, y una vez prendido el injerto, se pueden identificar fenotípicamente ambas poblaciones, eritrocitarias, granulocitarias o plaquetarias.

Con objeto de determinar en un receptor la presencia de quimerismo en el post-Tx, es fundamental que, previamente al TCPH, se realice una determinación de ambos fenotipos, incluyendo tanto los Ag de todas las células hamáticas, como de las proteínas plasmáticas. Una vez que el Tx se haya llevado a cabo, y que el receptor lleve al menos tres meses sin transfundirse se llevará a cabo un nuevo fenotipo, observando si existe una sola población, que corresponde a las características antigénicas del donante, o existe una doble población, una del donante y otra residual del receptor. En los hematies estas pueden separarse fácilmente mediante aglutinación diferencial.

## 7 - CONCLUSION.

De lo anteriormente expuesto se deduce que la Trasn a un paciente que se someta a un TCPH es una

de las situaciones más complejas que se presentan en un Banco de Sangre y con una gran variabilidad de unos pacientes a otros.

Las actuaciones correctas del Banco, que comprenden fundamentalmente el periodo desde el acondicionamiento hasta el prendimiento del injerto, son decisivas para el éxito del Tx. Dada la complejidad de estas medidas es necesaria una adecuada programación para poder prever y resolver las complicaciones que se pueden presentar. Así mismo se considera imprescindible una perfecta coordinación entre los clínicos responsables directos del paciente, y los médicos del Banco, que deben tener un conocimiento exacto del paciente en cada momento para poder prevenir o tratar los problemas que, derivados del Tx, implican actuaciones específicas transfusionales.

## REFERENCIAS.

1. Breannan Moore S. Blood Bank support of Clinical Transplantation programs. *Arch Pathol Lab Med*, 1989. Vol 113:279-284
2. Barbolla L. Brand A. Transfusional Therapeutics. Alternative ways of blood donation. in *Transfusion Medicine. A European course on Blood Transfusion*. Ed CDEN, Vanves Cedex, 1994: 193-210
3. Greenbaum BH. Transfusion associated graft versus host disease: Historical perspectives, incidence and current use of irradiated blood products. *J Clin Oncol* 1991; 9:1889-902
4. Braine H. Cytomegalovirus infection in clinical -15 transplantation: the role of transfusion support using donors seronegative for cytomegalovirus. En: *Controversies in transfusion medicine: Immune complications and cytomegalovirus*. Kurt S, Balddwin M Sirchia G, Ed. AABB. Ar. V A. 1990.
5. Anderson KC, Goodnough LT, Sayers M et al. Variation in Blood component irradiation practice: Implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1991; 77:2096-2102
6. Guidelines on Gamma Irradiation of blood componenets for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. BCSH Blood Trnasfusion Task Force. *Transfusion Medicine* 1996; 6:261-271
7. Sintnicolaas K, van Marwijk Kooij, van Prooijen HC, et al. Leucocyte depletion of random single donor platelet transfusion does nor prevent secondary human leucocyte antigen-alloimmunization and refractoriness. A randomized prospective study. *Blood* 1995; 85:825-828
8. Bowden RA, Cays M, Schoch G et al. Comparison of filtered blood (FB) to seronegative blood products (SB) for prevention of primary cytomegalovirus infection after marrow transplant. *Blood* 1993; 82:204a
9. Gale GP, Feig S, Ho W. ABO blood group system and bone marrow transplantation. *Blood* 50:185-94. 1987
10. Barbolla L, Mojena M, Bosca L. Presence of an anti-A and anti-B antitransferase antibody in minor incompatible transplants. *Br J Haematol*. 69:93-93. 1988.
11. Sniecinski I, Oien L, Petz L, Blume K. Immuno-hematologic consequences of major ABO-mismatched bone marrow transplantation. *Transplantation* 45:530-36, 1988.