



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**PREVALENCIA DE LA INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO EN
EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y
SUS COMPLICACIONES**

TESIS QUE PRESENTA

DR. MANUEL AUGUSTO TAPIA DÁVILA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

HEMATOLOGÍA

TUTORES

DR. MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA

DRA. MARÍA MARGARITA CONTRERAS SERRATOS

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
EDUARDO TERREROS MUÑOZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA

DOCTOR
MARCO ALEJANDRO JIMÉNEZ OCHOA
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA / UNIDAD DE
TRASPLANTE DE CELULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CJ 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 28 de octubre de 2019

M.E. Marco Alejandro Jiménez Ochoa

PRESENTE

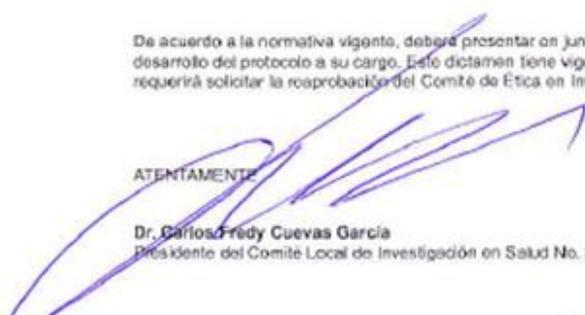
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE LA INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y SUS COMPLICACIONES** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-258

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar madre, Brígida Dávila, por ser el pilar y fundamento, de lo que soy, por vivir junto conmigo toda mi carrera, por el amor, el apoyo, la confianza y por siempre alentarme a ser una mejor persona, por enseñarme el valor de la familia, de la honestidad y del respeto; por haberme guiado de la mejor manera, enseñándome que nunca debo dejar de luchar por mis sueños, y que puedo lograr lo que yo me proponga, porque no hay límites. Ha sido, son y será siempre mi ejemplo a seguir.

A mis hermanos Iván y Ricardo por ser la motivación y mi ejemplo a seguir y por siempre estar al pendiente de mí.

A Suniva Rivera, por haber llegado a mi vida en el mejor momento, por tanto amor, paciencia y comprensión. Y sobre todo por siempre encontrar el modo de hacerme sonreír.

A mis tíos y tías, por cuidarme y apoyarme cuando lo he necesitado, a mis primos, por ser como unas hermanas para mí y nunca dejarme solo.

Al Dr. Luis Meillón, por las múltiples enseñanzas en las distintas aéreas de la Hematología, pero sobre todo por el apoyo en los momentos difíciles, por las palabras de aliento cuando las cosas no iban tan bien, por haberme ayudado a crecer como persona con su ejemplo y por toda la enseñanza.

Al Dr. Marco Jiménez por su apoyo y por los buenos consejos en todo momento y por haber sido parte fundamental para realizar este trabajo, a la Dra. Martha González por tener el tiempo y disposición de enseñarnos entre otras cosas morfología que es fundamental en nuestro quehacer diario como hematólogos y a

la Dra. Contreras por ser un ejemplo de tenacidad, creer en mí y hacerme ver que los límites no existen.

Al Dr. Guillermo Gutiérrez por ser el mejor profesor, por su dedicación, cariño y entrega, por haberme hecho entender la importancia de preocuparse y actuar por el bien por los demás, y por haberme enseñado a ver las cosas que nadie ve. Al Dr. Medrano por su apoyo y paciencia en todo momento.

Al Dr. Jony Ramos por ser el mejor ejemplo y siempre tener tiempo de para la enseñanza y responder dudas sin importar la hora.

Al resto de mis profesores, Dra. Delgado, Dr. Carlos Hernández, Dra. Gómez, Dr. Mendoza, Dr. Martínez, Dr. Rodríguez, Dra. Gudiño y Dra. Urbina, por el tiempo invertido, el cariño y el aprendizaje.

A mis residentes de grado superior Dany, Lecona, Dafne, Priscila, Martín, por haber caminado el mismo camino juntos durante dos años, y a Anahí, Diana por apoyarme siempre durante estos tres años. A Adriana, Diego, Misael, Maritza y Gabriela, por haberse integrado al grupo y convertirse en amigos. A todas gracias por haber compartido buenos y malos momentos, porque a pesar de ser en algunas cosas iguales y en otras diferentes, al final, hicieron el camino más llevadero, Gracias a Clareth, Andrea, Rosita, Osvaldo y Eduardo haberse integrado a esta familia de hematología CMN SXXI.

INDICE

Abreviaturas	7
Resumen	8
Identificación de los investigadores	10

Protocolo de Investigación

Marco Teórico	11
Pregunta de investigación	30
Planteamiento del Problema	30
Justificación	31
Hipótesis	31
Objetivos	32
Material y métodos	32
Resultados	39
Discusión	52
Conclusiones	55

Bibliografía	56
---------------------	----

ABREVIATURAS

ABOi	Incompatibilidad ABO
APSR	Aplasia Pura de Serie Roja
CD	Grupos de diferenciación
CMN SXXI	Centro Médico Nacional Siglo XXI
CPH	Células Progenitoras Hematopoyéticas
SLP	Síndrome de Linfocito Pasajero
TCPH	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
UTCPH	Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
EICH	Enfermedad Injerto Contra Huésped
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México

RESUMEN

PREVALENCIA DE LA INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO SANGUÍNEO ABO EN EL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y SUS COMPLICACIONES

Antecedentes: A diferencia de trasplantes de órgano sólido los TCPH se puede realizar independiente de la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donador y receptor. La incompatibilidad ABO en el contexto de TCPH tiene dos complicaciones descritas en la literatura. La aplasia pura de serie roja (APSR) y el síndrome de linfocito pasajero (SLP). Resulta interesante describir la prevalencia de la incompatibilidad y sus complicaciones en nuestra población.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la incompatibilidad ABO y sus complicaciones en los pacientes trasplantados en la UTCPH del HE de la UMAE CMNSXXI

Material y métodos: Se realizó un estudio tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, en pacientes sometidos a TCPH en la UTCPH del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Desde enero de 2014 a diciembre de 2019. Se incluyeron todos los pacientes trasplantados con algún tipo de incompatibilidad ABO. En todos los sujetos incluidos se revisarán expedientes. Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X² de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Se considerará un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Recursos financiamiento y factibilidad: Los recursos de la investigación se utilizaran en el procedimiento rutinario del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UTCPH de CMN SXXI, el personal médico recopilará los

datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requiere apoyo económico adicional para este estudio.

Resultados y discusión: se analizaron 124 pacientes sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, en el lapso de enero de 2014 a diciembre de 2019, para analizar las variables epidemiológicas se dividieron en dos grupos, 31 pacientes trasplantados con incompatibilidad ABO y 93 pacientes sin incompatibilidad, la media de edad fueron 32 y 33 respectivamente. El diagnóstico más frecuente de indicación de trasplante fueron neoplasias hematológicas malignas. La prevalencia puntual de incompatibilidad ABO fue que 24.4 %, de los cuales 54.8%, fue incompatibilidad mayor, incompatibilidad menor en 32.3% e incompatibilidad bidireccional en 12.9%. Se presentaron 3 casos de aplasia pura de serie roja y no se reportaron casos de síndrome de linfocitos pasajero. La sobrevivencia a 1 año para el grupo con incompatibilidad fue de 74% mientras que el que no presento incompatibilidad fue de 66%. Cabe mencionar que no se reportaron muertes relacionadas a incompatibilidad ABO.

Conclusiones: La prevalencia puntual de incompatibilidad ABO fue que 24.4 %, La primera causa de muerte en la población estudiada fue recaída de la enfermedad, la incompatibilidad ABO y sus complicaciones no se relacionaron a aumento en la mortalidad en este estudio. Se requieren estudios prospectivos aleatorizados de más tiempo para definir el papel exacto de la incompatibilidad ABO con el pronóstico del trasplante.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

DATOS DE ALUMNO
Tapia Dávila Manuel Augusto Teléfono: 56 27 69 00 ext. 21410 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Médico Residente de tercer año de la especialidad de Hematología Número de cuenta: 513225945 Matricula IMSS: 98169626 Correo electrónico: drmanutapia@gmail.com
DATOS DEL ASESOR (ES)
Dr. Marco Alejandro Jiménez Ochoa Médico Adscrito a la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas Hospital de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" Teléfono: 56 27 69 00 ext 21410 Correo electrónico: mark2145@hotmail.com Dra. María Margarita Contreras Serratos Encargada de la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas Hospital de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" Teléfono: 56 27 69 00 ext. 21410 Correo electrónico: mmargacs@hotmail.com
DATOS DE LA TESIS
Título: Prevalencia de la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y sus complicaciones Número de páginas: 45 Año: 2020 Número de registro: R-2019-3601-258

MARCO TEÓRICO

Definición, historia del trasplante de progenitores hematopoyéticos

La palabra trasplante, proveniente de raíces latinas, es utilizada desde la antigüedad para referirse a la acción de trasladar una planta con raíz, de un lugar a otro, tiene su connotación médica en el siglo XIX para referirse al paso de órganos entre individuos.¹ Es definido por la ley general de salud como la transferencia de un órgano, tejido o células de una parte del cuerpo a otra, o de un individuo a otro, integrándose al organismo para reemplazar su función.²

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento curativo, que tiene la finalidad de sustituir el sistema hematopoyético de un enfermo con el de un donador sano histocompatible, con el fin de curar una neoplasia o corregir defectos congénitos y adquiridos en la producción de células sanguíneas, inmunodeficiencias, y toxicidad ante altas dosis de quimioterapia; además de tener un efecto inmunomodulador que favorece la curación de malignidades. Inicialmente el trasplante era considerado como un tratamiento de rescate para enfermedades primarias medulares, sin embargo, actualmente es un abordaje válido de ingeniería celular para tumores sólidos, hemoglobinopatías, enfermedades autoinmunes, desordenes hereditarios del metabolismo, desordenes de histiocitos y otros trastornos no malignos, todas ellas sin el procedimiento se considerarían incurables.^{3,4}

Se tienen registros publicados del primer TCPH en 1939, con el diagnóstico de anemia aplásica secundaria a sales de oro, fue infundido, con medula extraída directamente de su hermano, compatible únicamente con el grupo sanguíneo; el desenlace fue fatal a los 5 días posterior al trasplante. Desde entonces a la fecha existen avances en la técnica que permiten que más de 125,000 pacientes alrededor del mundo, se encuentren vivos a 5 años del procedimiento. El descubrimiento que marcó la pauta para el desarrollo del primer trasplante exitoso inició con la definición del sistema de antígeno leucocitario humano (HLA) en los años 60's en conjunto con la descripción jerárquica de la hematopoyesis, partiendo de que una sola célula multipotencial es capaz de autorrenovarse y diferenciarse en células más especializadas. Con lo anterior, en 1968 se realizó el primer TCPH en una paciente

con inmunodeficiencia común variable, la cual se documentó sobreviviendo por más de 25 años. Posteriormente, con la introducción de la citometría de flujo y el inmunofenotipo, se pudo caracterizar adecuadamente la célula progenitora o “stem cell”, permitiendo cuantificar el número necesario para el injerto estable, y la recolección periférica de las mismas por medio de aféresis. Ya más recientemente con los nuevos esquemas de inmunosupresión se han realizado exitosamente trasplantes de donadores no relacionados, incluyendo sangre periférica y cordón umbilical. Lo precedente permitió que en 1990 se otorgara el Premio Nobel de Medicina al Dr. E. D. Thomas considerado como el padre del TCPH. ^{4,5}

Caracterización y tráfico de las células progenitoras hematopoyéticas

Las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) conocidas como células madre, se encuentran en la médula ósea, y corresponden al 0.01% de la población habitual, siendo responsables de perpetuar el sistema sanguíneo humano. Las CPH se definen como células indiferenciadas capaces de dividirse por periodos indefinidos, tienen 3 características principales: autorrenovación, diferenciación y proliferación. Desde el nacimiento están presentes en el cordón umbilical como resultado de la migración celular para el desarrollo fetal. ⁶

El uso de ensayos funcionales en conjunto con la caracterización fenotípica por la citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales ha permitido distinguir el fenotipo de las CPH; teniendo como principal marcador el *cluster* de diferenciación (CD) 34, obligadamente no expresan marcadores dependientes de linaje, son CD133+ y CD38-. Se ha reconocido que esta población celular se encuentra en etapa G0 y entran a G1 en grupos pequeños, con lo que se protege el genoma de acumulación de mutaciones por replicación, así como de daño por mielotóxicos. ⁷

Las CPH están en estrecha relación con el microambiente extracelular, conocido como nicho, el cual es responsable de la señalización mediante citocinas o receptores, que indiquen la quiescencia, autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células de acuerdo a los requerimientos. Existen dos tipos de nichos, el trabecular, donde se encuentran las células en estado inactivo o de autorrenovación, y el nicho endotelial en el cual se maduran y proliferan. El componente celular del estroma

permanece aún caracterizado incompletamente. ⁶

La capacidad de las CPH para circular y migrar de la médula ósea a la sangre periférica y de regreso es base fundamental del TCPH, ya que la restitución de la hematopoyesis a partir de las células infundidas depende de un estricto balance entre receptores celulares y componentes del microambiente. Inicialmente se adhieren a la superficie endotelial a través de Selectina-P, L y E, una vez adheridas tienen un efecto “homing” donde se dirigen al nicho osteoblástico mediante la unión del receptor de quimiocinas CXCR4 celular, al factor derivado del estroma tipo 1 conocido como CXCL12; ya establecidas en el nicho se promueve el injerto por los osteoblastos y células endoteliales produciendo anexina II, VCAM 1, CD44 CD164 y osteopontina. Pese a lo complejo del tráfico celular es excepcional que existan fallas en el injerto. ⁷

Clasificación del TCPH

Se dispone de 3 categorías dependiendo del donador de CPH:

1. Autólogo. La fuente de obtención celular es el mismo paciente
2. Singénico. La fuente de obtención celular es un gemelo idéntico
3. Alogénico. La fuente de obtención celular, es otro individuo de la misma especie.

Teniendo entre las opciones el alogénico relacionado, el alogénico no relacionado, así como el haploidéntico

El origen de las CPH, está decidido básicamente tanto en la disponibilidad del donador, así como la enfermedad por la que el paciente es trasplantado. Aunque el donador ideal en enfermedades malignas es alogénico relacionado, por presentar menor enfermedad injerto contra huésped (EICH) no obstante solo el 25% de los pacientes tienen acceso a esta fuente debido a la compatibilidad de HLA. Los donadores singénicos están disponibles en menos de 1% de los casos. La posibilidad de encontrar un donador no relacionado, en registro de voluntarios sanos o en bancos de cordón es aproximadamente de 30-40%. ⁸

Según el mecanismo de obtención de CPH, los trasplantes pueden ser clasificados en:

1. Médula ósea. Procedimiento tradicional en el cual se cosechan las CPH mediante punciones a cresta iliaca posterior, bajo anestesia general en

quirófano, obteniendo 5-10 ml por punción requiriendo 200-300 aspiraciones. Como características el injerto es más tardío pero hay menos EICH

2. Recolección de sangre periférica. Procedimiento en el que se aplica factor estimulante de granulocitos (FEG) 5 días previo a la cosecha de CPH, con el fin de movilizar las células CD34+ de médula ósea a sangre periférica, para finalmente ser recolectadas por un instrumento de aféresis en el banco de sangre. Como características el injerto es temprano, pero hay mayor EICH
3. Sangre de cordón umbilical. Se obtienen CPH, de bancos de sangre de cordón previamente tipificados HLA. Como características tienen un considerable retraso en el injerto, con mayor porcentaje de falla del mismo, sin embargo la posibilidad de generar EICH es mínima, y se disminuye el riesgo en general de presentar infecciones transmisibles por el hemocomponente ⁷

Acondicionamiento, clasificación y principios fisiológicos

La combinación de agentes químicos o físicos aplicados previos al TCPH es conocida como régimen de acondicionamiento o de preparación y es pieza crucial en la toxicidad y efectividad del mismo. Los objetivos del acondicionamiento son tres:

1. Creación de espacio. Partiendo de la premisa de que las CPH se encuentran en el nicho estromal de la médula ósea, se deben erradicar las CPH del hospedero, a fin de que las mismas del donador puedan tener acceso al nicho y posteriormente tengan la capacidad de injertar.
2. Inmunosupresión. Se requiere con el fin de eliminar o modular el sistema inmune del receptor para prevenir el rechazo de las células trasplantadas por el resto de las células del hospedero, la intensidad de la inmunosupresión previa y posterior del acondicionamiento es uno de los mecanismos angulares en la prevención de la EICH. A mayor inmunosupresión del régimen mejores son las oportunidades de injerto.
3. Reducción de la carga tumoral. El control de la malignidad es el objetivo principal del trasplante en la mayoría de las enfermedades hematológicas, para lo anterior, el régimen de acondicionamiento proporciona la intensidad suficiente, explotando el efecto dosis respuesta con la quimioterapia o radioterapia, que

en otros contextos, fuera del trasplante tendrían alta toxicidad hematológica.

9,10

Dependiendo de la intensidad de la mielosupresión del régimen de acondicionamiento se clasifican en:

1. Acondicionamiento mieloablatoivo. Es aquel que utiliza dosis de alquilantes o radioterapia que no permiten recuperación autóloga de la hematopoyesis del hospedero. Indispensablemente necesitará la infusión de CPH de un donador para prevenir la muerte relacionada con aplasia medular. De manera estándar los regímenes más frecuentes serían BUCY2 (busulfán con ciclofosfamida, en su segunda versión con ajuste de ciclofosfamida) y TBI-CY (Irradiación corporal total con ciclofosfamida)
2. Acondicionamiento no mieloablatoivo. Es aquel que provocará depleción del sistema inmune, no necesariamente se la requiere infusión de CPH para lograr recuperación medular, sin embargo, la inmunosupresión será suficiente para lograr el injerto de las CPH del donador en el hospedero. Ejemplos frecuentes son esquemas de globulina antitimocito, fludarabina o irradiación corporal total solos, para patologías neoplásicas de lento crecimiento o no neoplásicas.
3. Acondicionamiento intensidad reducida. Cualquier régimen que no cumple los criterios anteriores se denomina intensidad reducida; es decir, de intensidad y tiempo de recuperación variable y de acuerdo a las dosis usadas de medicamentos puede o no requerirse la infusión de CPH como rescate. Tienen su utilidad en pacientes con mayor edad o comorbilidad en los cuales un esquema mieloablatoivo tendría mayores riesgos que beneficios. ^{9,10}

Fases del trasplante de médula ósea.

El procedimiento del TCPH, según temporalidad de eventos puede ser dividido en 5 fases, con complicaciones específicas de cada una:

1. Fase de quimioterapia. Inicia desde la aplicación del esquema del acondicionamiento y hasta el día de la infusión de CPH autólogas o de donador alogénico (día -10 al día 0)
2. Fase citopénica. Inicia con la infusión de CPH y termina con el injerto

- leucocitario de las células del donador. En esta fase el paciente desarrolla pancitopenia o mielosupresión. (día 0 al día +15 aproximadamente)
3. Fase recuperación temprana. Inicia con el injerto de neutrófilos y termina al día +30 del TCPH, en este periodo pueden iniciar las manifestaciones clásicas de la EICH. (desde el injerto al día +30)
 4. Fase convalecencia temprana. Inicia el día +30 hasta el 1er año postrasplante. Se caracteriza por inmunodeficiencia a pesar de la normalización de células sanguíneas. Comúnmente termina al tener subpoblaciones linfocitarias normales (desde el día +30 al día +365)
 1. Fase convalecencia tardía. Se caracteriza por la reconstitución inmune del receptor, aparición o cronicidad del EICH y aparición de complicaciones a largo plazo (desde el día +365 en adelante)¹¹

Grupos sanguíneos

La clasificación de los grupos sanguíneos está asociada con los antígenos presentes en la superficie de los glóbulos rojos. Los sistemas de clasificación de tipo ABO y el Rh son los sistemas de mayor relevancia clínica. La identificación de estos determinantes antigénicos se ha vuelto una práctica rutinaria e indispensable en cuestiones de transfusiones sanguíneas, puesto que los donadores como los receptores deben de tener grupos sanguíneos iguales. De otra manera, se presentará la hemolisis y la coagulación intravascular resultado de la interacción de un antígeno presente en las células sanguíneas con un anticuerpo presente en el suero. Aunado a esto, conocer el tipo de sangre sirve para identificar prontamente la causa de desórdenes, ejemplo de ello, es el desarrollo embrionario, donde se puede presentar producción de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios del feto: patología conocida como la eritroblastosis fetal o la también llamada enfermedad hemolítica del recién nacido¹².

Grupos ABO

Los grupos ABO fueron descritos por primera vez por el biólogo Karl Landsteiner en 1901. Landsteiner descubrió que existen en la sangre antígenos y anticuerpos, que inducen la aglutinación de glóbulos rojos cuando se juntan

anticuerpos de un tipo con antígenos de otro tipo. Él identificó tres grupos sanguíneos A, B y O, basando en la reacción que existe de un con el otro. Un año después, se describió que existe un cuarto grupo sanguíneo: el AB. Los glóbulos rojos del grupo A se aglutinan con donadores del grupo B así como los hematíes del grupo B se aglutinan con muestras de donadores del grupo A. Por otro lado, glóbulos rojos del grupo AB se agrupan con muestra de donadores del grupo A o del grupo B ya que contienen antígenos de tipo A y de tipo B. Finalmente, aquellos que tienen grupo sanguíneo O no se agrupan con ningún tipo de sangre ya que no contienen antígenos de tipo A ni de tipo B.¹³

El sistema sanguíneo ABO sigue siendo el más importante en la medicina transfusional y en el trasplante de órganos. Los antígenos ABO se encuentran en los glóbulos rojos, las plaquetas y varias proteínas circulantes, también están presentes en varios tejidos, incluyendo el endotelio, riñón, corazón, intestino, páncreas y pulmón.¹³

El sistema ABO consta de cuatro fenotipos mayores: A, B, AB y O. Estos cuatro fenotipos se determinan mediante la presencia o ausencia de dos antígenos (A y B) en los glóbulos rojos. El sistema ABO también se caracteriza por la presencia o ausencia de anticuerpos naturales contra los antígenos A y/o B ausentes.¹³

La aplicación de este conocimiento en la práctica de la transfusión fue de suma importancia para el avance en la práctica clínica. Las frecuencias de los grupos sanguíneos varían globalmente. El grupo O, cuya frecuencia se aproxima al 100% entre las poblaciones indígenas de América Central y del Sur, siendo el más común, seguido de las del tipo A, con mayor frecuencia en Europa central y oriental, finalmente el B, relativamente más frecuente en China e India y AB que es más frecuente en Japón, China y Corea.¹⁴

Los antígenos del grupo sanguíneo ABO son oligosacáridos: el fenotipo A se define por el azúcar N-acetilgalactosamina (GalNAc) y B por galactosa (Gal). Estos azúcares se transfieren a un antígeno precursor conocido como el antígeno H controlado por un solo gen, *ABO* el cual codifica para la enzima ABO glicosiltransferasa. El gen de *ABO* se ubica en el cromosoma 9q34.2, y está compuesto por siete exones con variantes de ADN que alteran la actividad

enzimática del gen (Figura 1). Cuatro variantes no sinónimas en los nucleótidos 526, 703, 796 y 803 son responsables de las diferencias que dan como resultado la actividad de α -1-3 N-acetilgalactosaminiltransferasa (alelo A) o α 1-3 galactosiltransferasa (alelo B). Una sola delección del par de bases en el par de bases 261 conduce a una proteína truncada, no funcional, sin actividad enzimática (alelo O).¹⁴

Figura 1. Estructura del locus del gen ABO

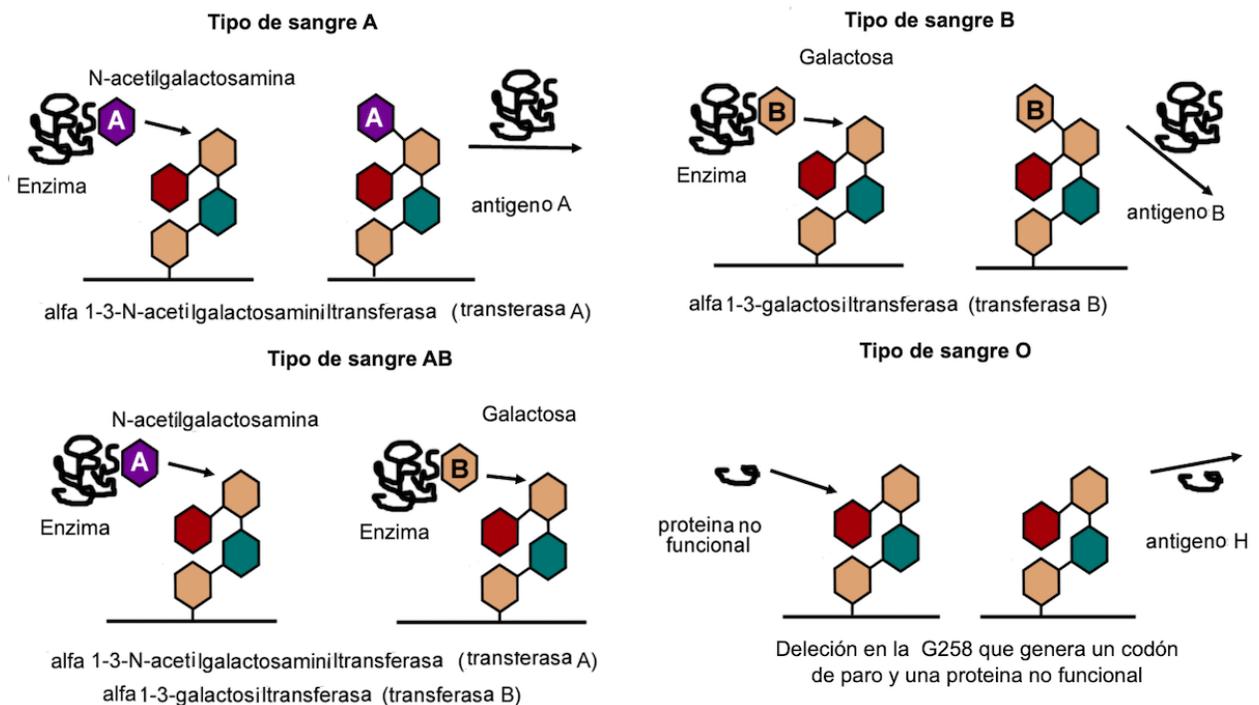


Figura 2. Glicosilaciones presentes en los distintos tipos de sangre A, B, AB y tipo O.

La adquisición de los anticuerpos ABO ocurre de forma pasiva por las madres al feto antes del nacimiento, sin embargo para el tercer mes del embarazo el producto en desarrollo comienza a expresar sus propios anticuerpos. Sin embargo, junto con su expresión en los glóbulos rojos, los antígenos ABO también son altamente expresados en la superficie de una variedad de células humanas y tejidos, incluidos el epitelio, las neuronas sensoriales, las plaquetas y el endotelio vascular. La importancia clínica del sistema de grupo sanguíneo ABO se extiende

más allá medicina de transfusión como varios informes han sugerido una importante implicación en el desarrollo de neoplásicos y trastornos cardiovasculares.¹⁵

Subgrupos

Los subgrupos ABO se distinguen por cantidades disminuidas de antígenos en los eritrocitos y, en los secretores, presentes en la saliva. Los subgrupos A son más frecuentes que los subgrupos B. Los dos subgrupos principales A son A₁ y A₂. Los glóbulos rojos de A₁ y A₂ ambos sujetos reaccionan fuertemente con reactivos anti-A en pruebas de aglutinación directa. La distinción serológica entre A₁ y A₂ se basa en la aglutinación de glóbulos rojos A₁ pero no A₂ con anti lectina A₁ de semillas de *Dolichos biflorus*. Aproximadamente el 80% de los tipos de sangre A o AB se clasifican como A₁ o A₁B. El 20% restante es A₂ o A₂B. Existen subgrupos más débiles que A₂ los cuales no son frecuentes, y se caracterizan por un número decreciente de sitios de antígeno A en los glóbulos rojos y un aumento recíproco en la actividad del antígeno H. Subgrupos A_{int}, A₃, A_x, A_{final}, A_m, y A_{el} se encuentran raramente en práctica de transfusión, y los últimos cuatro no pueden ser confiablemente identificados en base a las pruebas de tipificación de sangre solo. Los subgrupos B son incluso menos comunes que los subgrupos Ay, de forma similar, se clasifican por la cantidad de antígeno B, que disminuye en el orden B, B₃, B_x, B_m, y B_{el}.¹⁵

En México la distribución de tipos sanguíneos se ha descrito de la siguiente manera: O: 61.82%; A: 27.44%; B: 8.93%; y AB: 1.81%.¹⁶ (Figura 3).

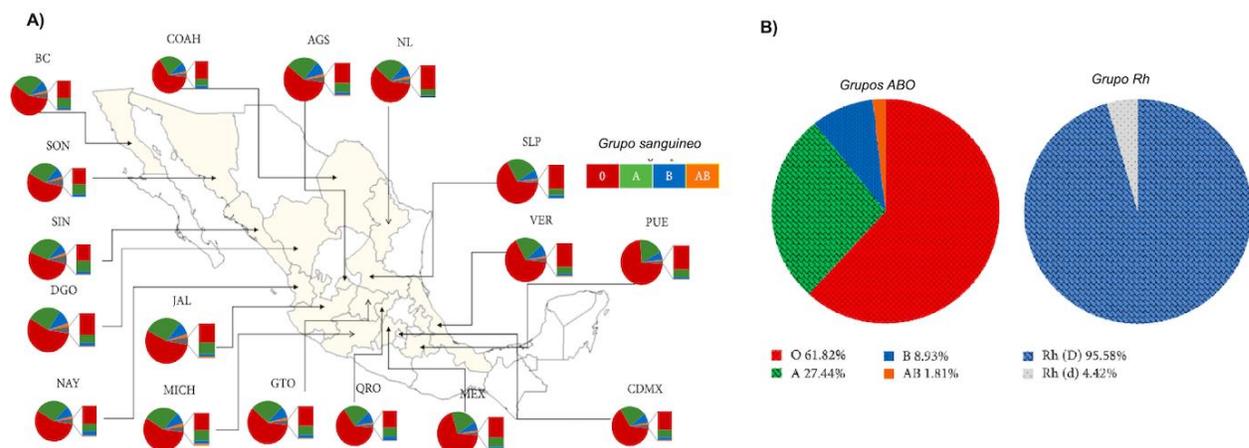


Figura 3. A) Distribución de grupos sanguíneos en la población mexicana en los distintos estados del país. B) Distribución de grupos ABO y grupo Rh en la población mexicana.¹⁶

El trabajo realizado por Canizalez- Román y colaboradores en 2018, en donde se estudiaron 17 estados que pertenecen a 6 regiones de México; se observó que los grupos sanguíneos O y Rh (D) fueron los más frecuentes en todos los estados analizados. Sin embargo, sus frecuencias cambian a lo largo del país (Figura 3). El grupo sanguíneo O Rh (D) fue más frecuente en Puebla (73.15%), Estado de México (69.32%) y San Luis Potosí (66.18%) en comparación con Sinaloa (52.73%), Jalisco (54.86%) y Sonora. (54,97%). Además, el tipo de sangre A Rh (D) fue más frecuente en Sinaloa (30.52%), Nayarit (28.60%) y Sonora (28.29%) mientras que en Puebla (18.34%), Estado de México (20.48%) y Veracruz (21.34%) fue menos prevalente.¹⁶

El grupo sanguíneo B Rh (D) fue más frecuente en Durango (10.86%), Aguascalientes (9.90%) y Nuevo León (9.88%); en contraste, este grupo fue menos prevalente en Puebla (5.97%), Estado de México (7.00%) y San Luis Potosí (7.12%). Por otro lado, el tipo sanguíneo O Rh (d) fue más frecuente en Sinaloa (3.73%), Sonora (3.61%) y Durango (3.09%) que en Puebla (1.21%), San Luis Potosí (1.29%) y Estado de México (1.36%) . Para AB Rh (D) se observó que fue más frecuente en Durango (2.40%), Jalisco (2.24%) y Michoacán (2.22%) y menos frecuente en Puebla (0.85%), San Luis Potosí (0.97%), y Estado de México (1.02%).¹⁶

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

A diferencia de los trasplantes de órganos sólidos, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH) se puede realizar a pesar de la incompatibilidad ABO. Los grupos ABO se heredan independientemente de los antígenos de leucocitos humanos (HLA), por lo tanto, la incompatibilidad ABO entre el donante y el receptor se observa en el 30-40% de los pacientes sometidos a TCPH. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los antígenos del grupo

sanguíneo ABO están codificados por los genes en los cromosomas 6 y 95. Los antígenos del grupo sanguíneo ABO incluyen A, B y O. Estos antígenos están en los eritrocitos y cada persona tiene anticuerpos en suero o plasma contra antígenos que no existen en los glóbulos rojos. Por ejemplo, las personas con grupo sanguíneo O tienen anti-A, anti-B y anti-AB en su suero o plasma.^{17,18}

Incompatibilidad ABO

Los genes que codifican la expresión del carbohidrato glicosiltransferasa que conducen al tipo de sangre ABO del paciente se encuentran en el cromosoma 9q34 y, como tal, se heredan independientemente de HLA. Como resultado, incluso cuando se empareja el HLA de donantes alogénicos de células madres troncales a menudo demuestran algún grado de incompatibilidad de tipo ABO (ABOi).

Los anticuerpos ABO son naturales y están dirigidos contra antígenos ABO no expresados en las propias células, por lo general se generan dentro del primer año de vida. En el contexto de un trasplante alogénico de CPH HLA compatible, más del 50% de donantes no relacionados y el 30% de los donantes relacionados muestran algún grado de ABOi, que se clasifica en uno de tres formas: mayor, menor o bidireccional (Tabla 1).^{17,18}

Incompatibilidad mayor

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti grupo de donador preformados en el plasma del receptor. Esto puede ocurrir cuando el donante es de tipo A, B o AB, y el receptor es de tipo O. Resultados adversos asociados con ABOi principales incluyen hemólisis aguda (de los eritrocitos que expresan antígenos del donante), injerto tardío y aplasia pura de serie roja.^{17,18}

Recomendaciones en caso de Incompatibilidad mayor

De acuerdo a la NOM-253-SSA1-2012 se distinguen tres tipos de incompatibilidad ver tabla 1.

Incompatibilidad en el sistema AB0 en trasplante de células progenitoras

Incompatibilidad mayor		Incompatibilidad menor		Incompatibilidad mixta (mayor y menor)	
Grupo del receptor	Grupo del donante de las CPr	Grupo del receptor	Grupo del donante de las CPr	Grupo del receptor	Grupo del donante de las CPr
0	A, B o AB	A, B, o AB	0	A, B, o AB	0
A	B o AB	A o AB	B	A	B
B	A o AB	B o AB	A	B	A

Tabla 1 Tabla de incompatibilidad en el sistema ABO en trasplante de células progenitoras.

En los receptores que vayan a recibir un trasplante de células progenitoras con incompatibilidad mayor, se deberá proceder como se indica a continuación:

- a) Reducir al mínimo los eritrocitos presentes en la unidad de células progenitoras que se va a trasplantar.
- b) Previamente al trasplante, cuando el receptor tenga títulos de isohemaglutininas (IgM e IgG) mayores de 1:256, es recomendable reducir el título a 1:16 o menor, mediante plasmaféresis o cualquier otro método validado.

Ante requerimientos transfusionales en un paciente trasplantado con células progenitoras en las que exista incompatibilidad mayor, se deberán aplicar los componentes sanguíneos que señala en esta Norma ver tabla 2.^{17,18}

Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad mayor en el sistema AB0

Grupo del receptor de CPr	Grupo del donante de CPr	Grupo AB0 de los concentrados de eritrocitos a transfundir	Grupo AB0 del plasma o plaquetas a transfundir
O	A	O	A o AB
O	B	O	B o AB
O	AB	O	AB
A	AB	A	AB
B	AB	B	AB

Tabla 2. Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad mayor en el sistema ABO

Incompatibilidad menor

Resulta cuando el plasma del donante se encuentra anticuerpos contra el tipo de sangre del receptor. Por ejemplo, esto ocurre cuando el donante es de tipo O y el destinatario es tipo A, B o AB. Consecuencias adversas las ABOi menores son hemólisis aguda y tardía (mitigada por la transferencia y producción de anticuerpos dirigidos hacia los glóbulos rojos del receptor) esto puede ocurrir cuando se presenta el síndrome de linfocito pasajero.^{17,18}

Recomendaciones en caso de Incompatibilidad menor

Los receptores de trasplante con incompatibilidad menor en los que donante de las células tenga un título de isohemaglutininas de $\geq 1:128$, se reducirá al mínimo el plasma presente en la unidad de células progenitoras.

Ante requerimientos transfusionales en un paciente trasplantado con células progenitoras en las que exista incompatibilidad menor, se deberán aplicar los componentes sanguíneos de conformidad con lo señalado en esta Norma, ver tabla 3.^{17,18}

Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad menor en el sistema AB0

Grupo del receptor de CPr	Grupo del donante de CPr	Grupo AB0 de los concentrados de eritrocitos a transfundir	Grupo AB0 del plasma o plaquetas a transfundir
A	O	O	A o AB
B	O	O	B o AB
AB	O	O	AB
AB	A	A	AB
AB	B	B	AB

Tabla 3. Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad menor en el sistema ABO.

Incompatibilidad bidireccional

Cuando tanto el donante como el receptor expresan anticuerpos a los antígenos expresados en los glóbulos rojos del otro. Esto ocurre cuando el donante es de tipo A y el receptor es tipo B o viceversa.^{17,18}

Recomendaciones en caso de Incompatibilidad mixta

En los receptores de trasplante con incompatibilidad mixta se deberá proceder como sigue:

- a) Se reducirá al mínimo el plasma y los eritrocitos de la unidad de células progenitoras.
- b) Previamente al trasplante, cuando el receptor tenga títulos de isohemaglutininas (IgM e IgG) mayores de 1:256, es recomendable reducir el título a 1:16 o menor mediante plasmaféresis o cualquier otro método validado.

Ante requerimientos transfusionales en un paciente trasplantado con células progenitoras en las que exista incompatibilidad mixta (mayor y menor), se deberán aplicar los componentes sanguíneos que señala en esta Norma ver tabla 4.^{17,18}

Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad mixta (mayor y menor) en el sistema ABO

Grupo del receptor de CPr	Grupo del donante de CPr	Grupo ABO de los concentrados de eritrocitos a transfundir	Grupo ABO del plasma o plaquetas a transfundir
A	B	O	AB
B	A	O	AB

Tabla 4. Transfusión de componentes sanguíneos en un paciente trasplantado con células progenitoras con incompatibilidad mixta (mayor y menor) en el sistema ABO.

Síndrome de linfocito pasajero

El síndrome de linfocito pasajero es una complicación de los trasplantes de órganos sólidos y TCPH. El síndrome de linfocito pasajero se observó por primera vez a principios de la década de 1980 en receptores de trasplantes de médula ósea no coincidentes con ABO, donde la hemólisis fue causada por anticuerpos anti-A o anti-B del donante. Es causada por la producción de anticuerpos por los linfocitos B, los cuales se transfirieron del donante al receptor, que causa una respuesta inmune primaria o secundaria a los eritrocitos del receptor. Más comúnmente, es en el contexto de desajustes menores de ABO, como en el caso de trasplante de células hematopoyéticas de un donante B trasplantado en un receptor del grupo AB. Normalmente, el síndrome de linfocito pasajero se presenta como una anemia hemolítica autolimitada y leve. Los hallazgos de laboratorio son consistentes con otras formas de anemia hemolítica que incluyen disminución de la hemoglobina y la haptoglobina, un recuento elevado de reticulocitos e hiperbilirrubinemia indirecta.¹⁹

El síndrome de linfocito pasajero debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando hay hemólisis postrasplante después de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y órganos sólidos, incluso si no se detectó aloinmunización antes del trasplante. Dicho síndrome puede desarrollarse bruscamente y puede ser una causa de hemólisis postoperatoria significativa en los receptores de trasplantes. Los factores que afectan el grado de hemólisis son la cantidad de tejido linfoide trasplantado presente en el órgano trasplantado, el nivel

de isoaglutininas de glóbulos rojos en el donante antes del trasplante y la tasa de aumento del título de anticuerpos en el receptor después del trasplante. El síndrome de linfocito pasajero suele presentar como hemólisis aguda de los RBC propios del receptor, que se someten a hemólisis mediada por el sistema inmunitario debido a anticuerpos dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo expresados en los glóbulos rojos del receptor.²⁰

Los glóbulos rojos transfundidos deben ser del grupo ABO donante de órganos para reemplazar los glóbulos rojos susceptibles con células que no se hemolizarían. La plasmaféresis o el intercambio de glóbulos rojos con glóbulos rojos de tipo donante pueden necesitar tratar a aquellos que desarrollan hemólisis severa. A veces los esteroides son eficaces para tratar esta patología así como el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).²⁰

También se busca dar tratamientos para inhibir activación de linfocitos ya que muchos de los medicamentos inmunosupresores administrados durante el período posterior al trasplante, como la ciclosporina y el tacrolimus, suprimen principalmente la activación de las células T, por lo tanto posiblemente permitiendo la rápida proliferación de células B y la producción de anticuerpos. Otros medicamentos como la azatioprina y el micofenolato inhiben la proliferación de las células B y T y suprimen o alteran la formación de anticuerpos por parte de las células B. Los informes han demostrado que muchos medicamentos inmunosupresores tienen más éxito en la prevención de las respuestas inmunitarias primarias que en la supresión de las respuestas inmunitarias secundarias. En ciertos casos se ha sugerido que tal vez un tratamiento más agresivo solo se justifica en casos de hemólisis con daño renal asociado, en pacientes en los que no es posible mantener niveles seguros de soporte de transfusión de hemoglobina solo, o en aquellos pacientes con hemólisis que persisten por períodos más de 2 semanas, durante las cuales generalmente se resuelve el síndrome.²⁰

Dado que la mayoría de los casos de síndrome de linfocito pasajero se deben a anticuerpos anti-ABO de origen natural, y los tipos ABO del donante y el receptor se conocen antes del trasplante, se pueden tomar medidas preventivas para mitigar el desarrollo del síndrome. Los productos sanguíneos compatibles con el donante y el receptor pueden ser transfundidos durante y después del trasplante, también se ha detectado que este síndrome aparece en aquellos pacientes que recibieron un régimen de acondicionamiento no mieloablativo, y en pacientes cuyo régimen inmunosupresor postrasplante no incluyó metotrexato.²¹

Para la detección de este síndrome se detectan anticuerpos contra glóbulos rojos, con alta producción de IgG e IgM. También se puede detectar por citometría de flujo y por PCR anidada para diagnosticar microquimerismo linfocitario. También se detecta por presencia de hemólisis moderada, disminución de haptoglobina, e incremento de reticulocitos y desarrollo de hiperbilirrubina.²¹

Aplasia Pura de Serie Roja (APSR)

Este trastorno se identifica en ausencia de injerto eritroide, caracterizado por reticulocitopenia persistente, dentro de los 60 días posteriores al trasplante de células troncales hematopoyética después de obtener injerto mieloide, linfoide y plaquetario. Toxicidad de drogas, infecciones virales tales como el parvovirus B19, anticuerpos anti-eritropoyetina, y se debe excluir una recaída temprana para confirmar el diagnóstico. Varios factores de riesgo se han encontrado en el desarrollo del trastorno, como alta cantidad de antiA-IHA, profilaxis de EICH con ciclosporina, condicionamiento mieloablativo y no mieloablativo.²²

La patogénesis de la APSR después del TPH no está aclarada y se acepta que el mecanismo más probable sea la persistencia en el receptor de isoaglutininas dirigidas contra determinantes antígenicos eritrocitarios del donante, lo cual no excluye que puedan existir otros mecanismos. Estudios recientes indican que el daño de precursores eritroides en la médula ósea por la persistencia isohemaglutininas podría ser la razón para el desarrollo de la APSR.²³

No hay una presentación clínica específica de APSR primaria adquirida; los signos y síntomas son solo aquellos asociados con la anemia. Debido a que la APSR es una anemia pura de subproducción, la disminución gradual de la concentración de hemoglobina permite cierto grado de adaptación, y los síntomas pueden ser menores de lo que se esperaría para el grado de anemia. Los pacientes con APSR secundaria pueden, por supuesto, manifestar la sintomatología del síndrome asociado.²³

Como criterio diagnóstico los glóbulos rojos en APSR son normocrómicos y normocíticos. El recuento absoluto de reticulocitos es siempre inferior a 10 000 / μ L (porcentaje de reticulocitos, <1%), y en muchos casos es mucho menor. El diagnóstico de APSR debe cuestionarse con valores de reticulocitos más altos o si el porcentaje de reticulocitos es solo inferior al 1% cuando se corrige el grado de anemia. En general, el recuento de glóbulos blancos, el diferencial de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas son normales. En el contexto de la inflamación concurrente, puede haber una reducción moderada en el recuento total de glóbulos blancos o una anomalía leve (ya sea ligeramente alta o ligeramente baja) en el recuento de plaquetas. También puede haber una linfocitosis relativa leve.²⁴

Al igual que con todos los exámenes de diagnóstico de la médula ósea para detectar citopenias, se debe recopilar material para inmunología celular, citogenética y análisis clonal de los receptores de células T. La citogenética anormal en el contexto de una médula característica para APSR indica la variante mielodisplásica de APSR. Si hay un aumento de linfocitos o células plasmáticas, deben ser policlonales en la APSR inmune adquirida. Si hay linfocitos clonales, se sugiere APSR secundaria a un trastorno linfoproliferativo asociado. Los estudios de reordenamiento del gen del receptor de células T deben realizarse de forma rutinaria.²⁴

En todos los pacientes con médula ósea con diagnóstico de APSR, se debe realizar la prueba de parvovirus B19. La prueba de elección es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en sangre periférica.²⁴

El tratamiento recomendado es el tratamiento con rituximab, plasmaféresis, infusión de dosis crecientes o constantes de donantes de leucocitos y anti-linfocitos o globulinas anti-timocitos. También se ha usado el Bortezomib con éxito en el tratamiento de un adulto con APSR post-trasplante después del fracaso de diferentes tratamientos, incluyendo la disminución de los inmunosupresores, corticosteroides y rituximab.²⁴

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de la incompatibilidad ABO y sus complicaciones en los pacientes trasplantados en la UTMO de la UMAE CMNSXXI Hospital de Especialidades?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El TCPH es un procedimiento terapéutico que pretende sustituir el sistema sanguíneo de un paciente enfermo por el de un donador sano histocompatible, en su mayoría, con el fin de buscar erradicación de neoplasias hematológicas que sin este tratamiento tendrían un pronóstico fatal a corto o mediano plazo.

A diferencia de trasplantes de órgano solido los TCPH se puede realizar independiente de la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donador y receptor. La incompatibilidad ABO en el contexto de TCPH tiene dos complicaciones descritas en la literatura, la aplasia pura de serie roja (APSR) y el síndrome de linfocito pasajero (SLP).

En México el número de centros especializados que realizan TCPH y su productividad ha ido en aumento, sin embargo existe poca información estadística de incompatibilidad ABO, y sus complicaciones por lo que resulta interesante describir su prevalencia en población sometida a TCPH en la unidad de trasplante del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

JUSTIFICACIÓN

En México según CIBMTR en 2011 se realizaron 200 alotrasplantes de progenitores hematopoyéticos, por 8 equipos registrados nacionalmente.

En la UTCPH de CMN SXXI, se realizan aproximadamente 20-25 TCPH alogénicos por año, a pesar del aumento en la realización de TCPH a nivel nacional, no se cuenta registro de la prevalencia de la incompatibilidad ABO y sus complicaciones en el TCPH.

Este estudio busca describir la prevalencia tanto de la incompatibilidad ABO como de sus complicaciones en pacientes sometidos a TCPH alogénico, además de describir si existen variables que puedan ser consideradas como factores de riesgo para desarrollar alguna de estas complicaciones posterior al TCPH, esta información puede servir como referencia confiable para las diferentes UTCPH a nivel nacional, para prevenir y tratar oportunamente estas complicaciones.

HIPÓTESIS

La prevalencia de trasplantes con incompatibilidad ABO en la UTMO del Hospital de Especialidades del CMNSXXI es de un 30% con complicaciones hemolíticas menores del 5%

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la incompatibilidad ABO y sus complicaciones en los pacientes trasplantados en la UTMO del HE de la UMAE CMNSXXI

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir los casos de aplasia pura de serie roja o síndrome de linfocito pasajero encontrados en la UTMO del HE de la UMAE CMN SXXI
2. Cuantificar la cantidad de hemaglutininas los pacientes con incompatibilidad ABO y su relación con el diagnóstico de complicaciones
3. Asociar factores epidemiológicos con el riesgo de presentar complicaciones hemolíticas en los pacientes trasplantados de la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI
4. Determinar la mortalidad relacionada al trasplante en la población estudiada de la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI
5. Describir si existe asociación de la incompatibilidad ABO con el diagnóstico de EICH agudo en la población estudiada de la UTCPH del hospital de especialidades de CMN SXXI

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Epidemiológico, retrospectivo, observacional, analítico.

Universo de estudio

El presente estudio se llevará a cabo en la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México

Población de estudio

Pacientes sometidos a TCPH alogénico de enero 2014 a Junio 2019

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes sometidos a TCPH alogénico
2. Enero de 2014 a Junio de 2019
3. Edad de 18 a 60 años
4. Sin contraindicación por elegibilidad
5. Presenten algún tipo de incompatibilidad ABO

Criterios de exclusión

1. Pacientes sometidos a TCPH de cordón umbilical
2. Pacientes sometidos a Autotrasplante

Criterios de eliminación

1. No disponer información suficiente en expediente para el análisis

Tamaño de muestra

Utilizando el programa de cálculo de tamaño de la muestra EPI-INFO V3.2.1, calculando con una fórmula para poblaciones finitas, con 120 trasplantes realizados en 4 años, usando los parámetros de prevalencia de incompatibilidad ABO obtenidos de: *BLOOD. 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*, donde se reportó incompatibilidad ABO en un 32% de los pacientes con TPH alogénico relacionado ajustado a un poder estadístico de 80% y una confianza del 95%. Se requieren 88 trasplantes.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo donde se tomarán los datos del expediente clínico y de la base de datos de laboratorio institucional de pacientes con trasplante de acuerdo al protocolo habitual de la UTCPH. Previa autorización del Comité local de Investigación, se revisarán expedientes clínicos y resultados de estudio de laboratorio en el sistema electrónico de la institución de los pacientes con que fueron sometidos a TCPH en la unidad de hematología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero del 2014 y junio del 2019. Se enrolarán en el estudio aquellos pacientes sin contraindicación por elegibilidad, pacientes que presenten incompatibilidad ABO así como sus respectivas complicaciones, para posterior relacionarse con las variables de riesgo especialmente los niveles de hemaglutininas séricos.

La información clínica se registrará en una hoja diseñada para tal fin, y al concluir el total de pacientes planeados, se realizará el análisis estadístico para describir los resultados en el escrito final de la tesis.

Operacionalización de Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo de vida desde nacimiento	Años
Genero	Cualitativa Dicotómica	Condición orgánica del receptor hombre o mujer	H-M
Diagnóstico Inicial	Cualitativa Nominal	Patología susceptible a ser trasplantada	
Genero del Donador	Cualitativa Dicotómica	Condición orgánica del donador hombre o mujer	H-M
Compatibilidad HLA	Cualitativa Nominal	Numero de Alelos de HLA idénticos entre donador y receptor	9/10-10/10
Tipo de TCPH	Cualitativa dicotómica	Variedad autologa o alogénica	
Intensidad del acondicionamiento	Cualitativa Dicotómica	Mieloablativo, intensidad reducida	
Incompatibilidad ABO	Cualitativa Dicotómica	Incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donador y receptor de TCPH	Si-No
Complicación	Cualitativa Dicotómica	Complicación causada por la incompatibilidad ABO en pacientes receptores de TCPH	Si-No
Tipo de complicación	Cualitativa Dicotómica	Complicación diagnosticada con base en manifestaciones clínicas y de laboratorio	APSR Sx LP
Día posTCPH	Cuantitativa	Día posterior al TCPH de diagnóstico de la complicación	Días
EICH	Cualitativa nominal	Enfermedad del Injerto en contra del huésped	Si-No
Mortalidad relacionada al TCPH	Cualitativa nominal	Mortalidad dentro de los primeros 100 días del TPH no relacionada a recaída	Porcentaje
Leucocitos	Cuantitativo	Conteo de leucocitos totales en biometría hemática al diagnóstico de la complicación	Número de células /mm ³
Neutrofilos	Cuantitativo	Conteo de neutrófilos en biometría Hemática al diagnóstico de la complicación	Número de células /mm ³
Linfocitos	Cuantitativo	Conteo de neutrófilos en biometría Hemática al diagnóstico de la complicación	Número de células /mm ³
Eritrocitos	Cuantitativo	Conteo de neutrófilos en biometría Hemática al diagnóstico de la complicación	Número de células /mm ³
Hemoglobina	Cuantitativa	Pigmento rojo contenida en los eritrocitos cuya función es transportar oxígeno a los tejidos	gr/dl
Hematocrito	Cuantitativa	Volumen de eritrocitos en relación al total de la sangre	Porcentaje %

VCM	Cuantitativa	Media del volumen individual de los eritrocitos	Fentolitros
HCM	Cuantitativa	Media de la masa de hemoglobina contenida en un eritrocito	
ADE	Cuantitativo	Medición de la variación en el volumen y tamaño de los eritrocitos	Porcentaje %
Reticulocitos	Cuantitativo	Conteo de reticulocitos en biometría Hemática al diagnóstico de la complicación	Porcentaje
COOMBS directo	Cualitativa Dicotómica	Prueba de laboratorio útil para identificar anticuerpos contra antígenos eritrocitarios (complejo inmune) sobre la membrana de un eritrocitos	Positivo Negativo
Bilirrubina directa	Cuantitativa	Producto derivado del metabolismo de la hemoglobina se encuentra unida a ácido gucorónico	mg/dl
Bilirrubina Indirecta	Cuantitativa	Producto derivado del metabolismo de la hemoglobina no está unida a ácido gucorónico	mg/dl
DHL	Cuantitativa	Enzima catalizadora presente en los eritrocitos	UI/L
Aglutininas	Cuantitativa	Inmunoglobulinas dirigidos contra antígenos eritrocitarios no propios	Positivo Negativo
Hemolisinas	Cuantitativa	Inmunoglobulinas dirigidos contra antígenos eritrocitarios que producen lisis en eritrocitos no propios	Título dilución

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se apega a los lineamientos estipulados por el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo, Capítulo Primero, Artículo 13, es decir; prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad del enfermo y la protección de sus derechos. Artículo 14: la investigación se ajusta a los principios científicos y éticos.

De acuerdo al Artículo 17 inciso II, la probabilidad de que el enfermo sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio es **SIN RIESGO**. El presente estudio se sustenta en los principios éticos para la investigación médica en la que participan seres humanos de acuerdo a lo mencionado por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki.

Todas las consideraciones que involucran a los participantes del protocolo vienen señaladas dentro de un consentimiento informado, descriptivo y detallado, que se le otorgará de manera escrita al posible participante, además de ser explicado personalmente. Este consentimiento será solicitado al paciente cuando acuda a la consulta externa a sus citas programadas posterior del TCPH por el médico de trasplante en turno exceptuado el investigador principal del estudio.

Al ser un estudio observacional no ocasiona riesgo al paciente. Con los resultados obtenidos no se modificará la atención del paciente sujeto al protocolo sin embargo el beneficio de obtener esta información puede traducirse en mejorar la atención de la incompatibilidad ABO en pacientes futuros. Los datos personales que se obtengan del expediente clínico se mantendrán en confidencialidad, únicamente se utilizarán con fines científicos sin incluir nombre de los participantes

Recursos, financiamiento y factibilidad

Los recursos de la investigación se utilizan en el procedimiento rutinario del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la UCPH de CMN SXXI, el personal médico recopilará los datos obtenidos en los expedientes, sin más costos que los administrativos del uso de papel y computador. No se requiere apoyo económico adicional para este estudio.

Conflicto de intereses

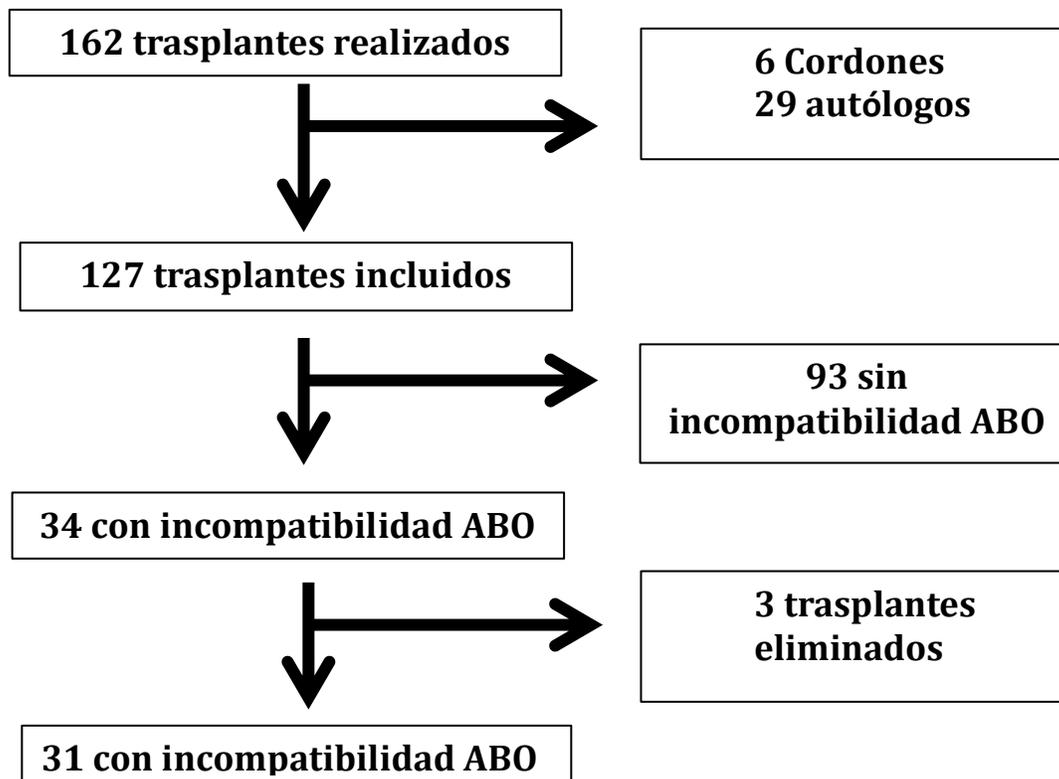
En este trabajo de investigación, no existen conflictos de intereses entre los pacientes, investigadores, el Instituto Mexicano del Seguro Social ni empresas particulares.

Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa Excel y SPSS versión 21 registrando los valores de cada variable. Los datos se presentaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión con tablas y gráficos. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X^2 de Mc-Nemman, mientras que para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Wilcoxon y t de Student pareada dependiendo de si se ajusta o no a la curva de distribución normal. Para la asociación de factores de riesgo se utilizó una regresión logística binomial. Se considerará un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En la UTMO del Hospital de Especialidades del CMN SXXI se realizaron 162 trasplantes en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2019. Sin embargo se excluyeron 29 por utilizar una plataforma de trasplante autóloga y por ende sin incompatibilidad, además se excluyeron 6 por donador no relacionado de doble cordón umbilical, ya que la evolución de las citopenias difiere de la plataforma convencional. Con lo cual se incluyeron 127 trasplantes alogénicos. Se eliminaron 4 de ellos por no contar con todos los datos del expediente como se ve en la siguiente gráfica, con lo cual 31 pacientes trasplantados con incompatibilidad se incluyeron en el análisis comparativo con 96 pacientes sin incompatibilidad ABO, como se muestra en el esquema.



Dentro de los 127 pacientes analizados, las variables epidemiológicas se muestran en la tabla 1. Para la variable edad se realizó la prueba de normalidad Komogorov-Smirnov sin significancia estadística teniendo distribución normal; según su distribución la media fueron 32 y 33 años entre los grupos. Se aplicó una T de student para muestras independientes sin encontrar diferencias estadísticas

El diagnóstico más frecuente por lo que llegaron al trasplante fue Leucemia Linfoblástica Aguda (60%) seguido de Leucemia Mieloblástica Aguda (22%) siendo así la gran parte de los casos patologías malignas de pobre pronóstico. Del mismo modo entre ambos grupos se comparó el diagnóstico de LLA mediante una Chi2

El acondicionamiento empleado en su mayoría que concuerda con el diagnóstico es el esquema BUCY2 (busulfán/ciclofosfamida) entre un 50 y 60% dependiendo de los grupos, siendo mieloablativo se utiliza por el bajo costo y amplia experiencia del centro comparándolo con otros esquemas. El siguiente esquema utilizado por orden de frecuencia fueron: BUCYFLU que aumentó gracias al empleo de donadores haploidénticos, y uso de intensidades reducidas. Igual que en los rubros anteriores no hay diferencia significativa entre ambos grupos.

Entre el resto de variables se reportó una mediana de cuenta celular entre 5.62 y 6.5×10^6 en ambos grupos, la variable se encontró de libre distribución por lo que se comparó con U de MW con tendencia a la diferencia sin embargo no fue corroborada de manera estadística.

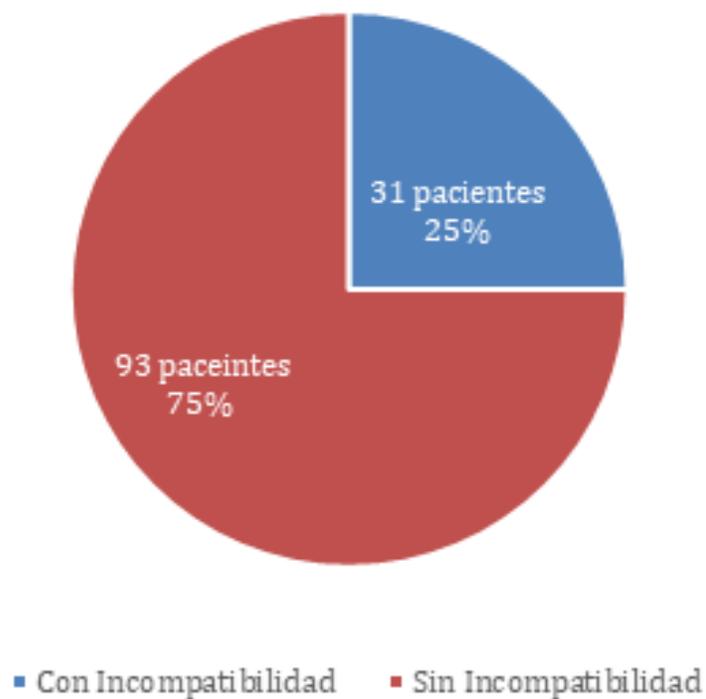
Tabla1. Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a TCPH			
	Con Incompatibilidad	Sin Incompatibilidad	Significancia
	31 pacientes	93 pacientes	p
Edad(años)			
	32+/-11	33+/-12	0.7
Hombres (número y porcentaje)			
	19 (61%)	55 (59%)	0.8
Compatibilidad (número y porcentaje)			
10/10'	26 (84%)	76 (81.7%)	0.7
9/10'	2 (6.4%)	5 (5.3%)	
<9/10'	3(9.6%)	12 (13%)	
Diagnóstico (número y porcentaje)			
LLA	13 (42%)	53 (57%)	0.09
LMA	7 (22.6%)	22 (23.7%)	
Mielodisplasia	3 (9.7%)	6 (6.4%)	
LMC	3 (9.7%)	8 (8.6%)	
Otros	5 (16%)	4 (4.3%)	
Intensidad (número y porcentaje)			
Mieloablativo	25 (80.6%)	78 (83.9%)	0.8
Reducida	6 (19.4%)	15 (16.1%)	
Acondicionamiento (número y porcentaje)			
BUCY2	16 (51.6%)	56 (60.2%)	0.09
BUCYFLU	6 (19.4%)	20 (21.5%)	
Otros	9 (29%)	17 (18.3%)	
Dosis Celular (millones por Kg)			
	6.6X10 ⁶ (3-16.5)	5.5X10 ⁶ (2.1-28.8)	0.07

En general se realizaron 15 trasplantes haploidénticos en el último año que se analizaran por separado. La mediana del día de injerto mieloide resultó 12 días con un rango de 8 a 16 días los cuales concuerdan con lo reportado en la literatura.

Incompatibilidad ABO

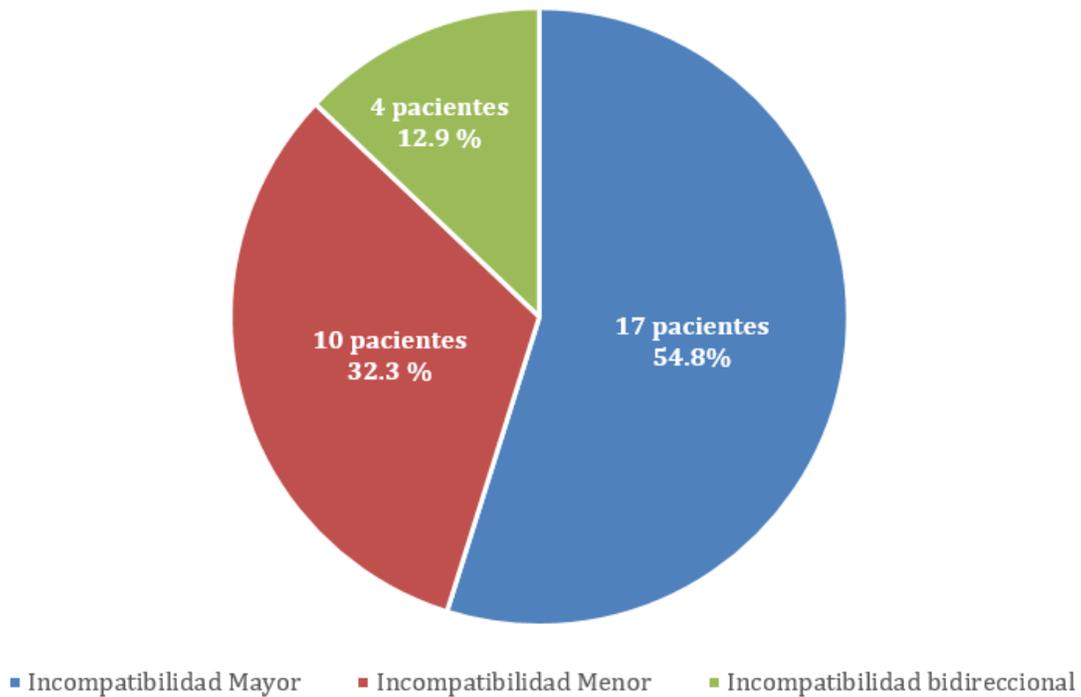
En este estudio se encontró algún tipo de incompatibilidad ABO en 25% de los pacientes sometidos a TCPH como se muestra en la gráfica 1.

Grafica 1. Pacientes con incompatibilidad y sin Incompatibilida ABO en TCPH



De los cuales se reportaron incompatibilidad mayor en 54.8%, incompatibilidad menor en 32.3% e incompatibilidad bidireccional en 12.9%. Lo cual se muestra en la gráfica 2.

Grafica 2. Tipo de incompatibilidad

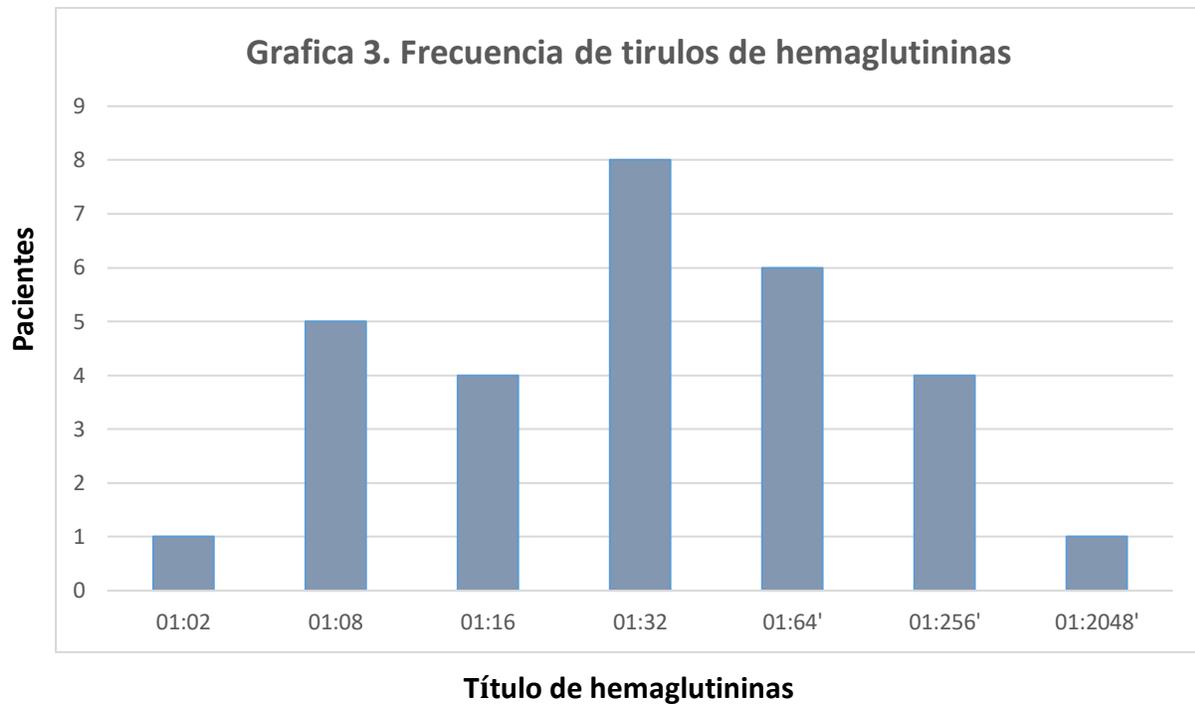


El objetivo principal de este protocolo era evaluar la prevalencia de la incompatibilidad ABO en los pacientes trasplantados en la UTMO de CMN SXXI y esto se encontró en 31 de los 127 pacientes lo que correspondió a que la prevalencia puntual fue que 24.4 % basándonos en los criterios de inclusión.

Hemaglutininas

Se midió el título de hemaglutininas pre-TCPH a cada uno de los pacientes con incompatibilidad. El título más frecuente fue 01:32 con 27.6% de los pacientes seguido de 01:64 con 20.7%, y encontramos que los títulos extremos 01:02 y 01:2048 fueron los menos frecuentes con 3.4% cada uno, como se muestra en la tabla 2 y grafica 3.

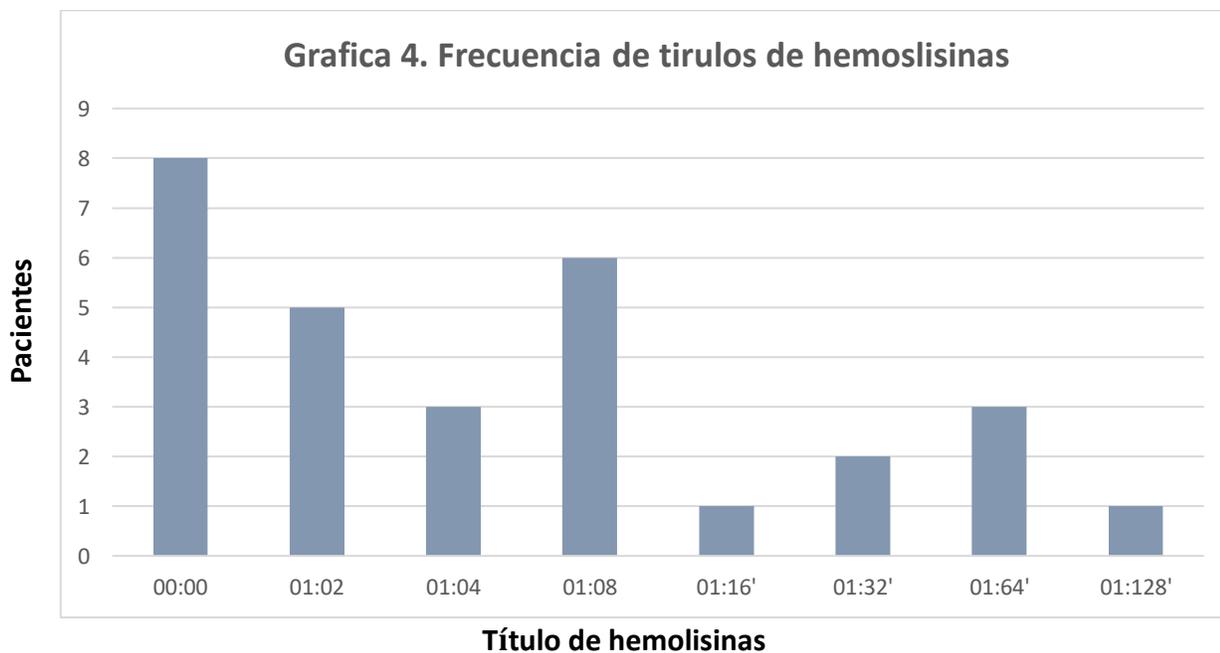
Tabla 2. Título de hemaglutininas de pacientes con incompatibilidad ABO	
Hemaglutininas	
29 pacientes	
Título (número y porcentaje)	
01:02	1 (3.4%)
01:08	5 (17.2%)
01:16	4 (13.8%)
01:32	8 (27.6%)
01:64'	6 (20.7%)
01:256'	4 (13.8%)
01:2048'	1 (3.4%)



Hemolisinas

De igual manera se midieron hemolisinas pre-TCPH a todos los pacientes con incompatibilidad AB0 y con esto observamos que a diferencia de las hemaglutininas el titulo bajo resulto el más frecuente fue 00:00 con 26.7% y el titulo más alto 01:128 el menos frecuente con 3.4%, como se muestra en la tabla 3 y gráfica 4.

Tabla 3. Título de hemolisinas de pacientes con incompatibilidad AB0	
Hemolisinas	
29 pacientes	
Título (número y porcentaje)	
00:00	8 (26.7%)
01:02	5 (17.2%)
01:04	3 (10.3%)
01:08	6 (20.7%)
01:16'	1 (3.4%)
01:32'	2 (6.9%)
01:64'	3 (10.3%)
01:128'	1 (3.4%)



Aplasia pura de serie roja

Se presentaron tres casos de Aplasia Pura de Serie Roja. Las características epidemiológicas de estos pacientes se muestran en la tabla 4. Se encontró APSR en 2 mujeres y 1 hombre, la media de edad fue 38.6 años. Los 3 casos se presentaron en pacientes con enfermedades hematológicas malignas sometidos a trasplante alogénico con compatibilidad 10/10 y acondicionamiento mieloablativo.

En un paciente el título de hemaglutininas fue bajo 01:02, el título fue de 01:16 en los 2 casos restantes. El título de hemolisinas fue desde 00:00 hasta 01:16

El diagnóstico de APSR se realizó en los días 42, 51 y 98 posterior al trasplante. El injerto eritroide fue en el día 248, y 120 respectivamente y desafortunadamente el tercer paciente falleció al día 100 postTCPH sin la resolución del cuadro de APSR, siendo neumonía la causa de la muerte.

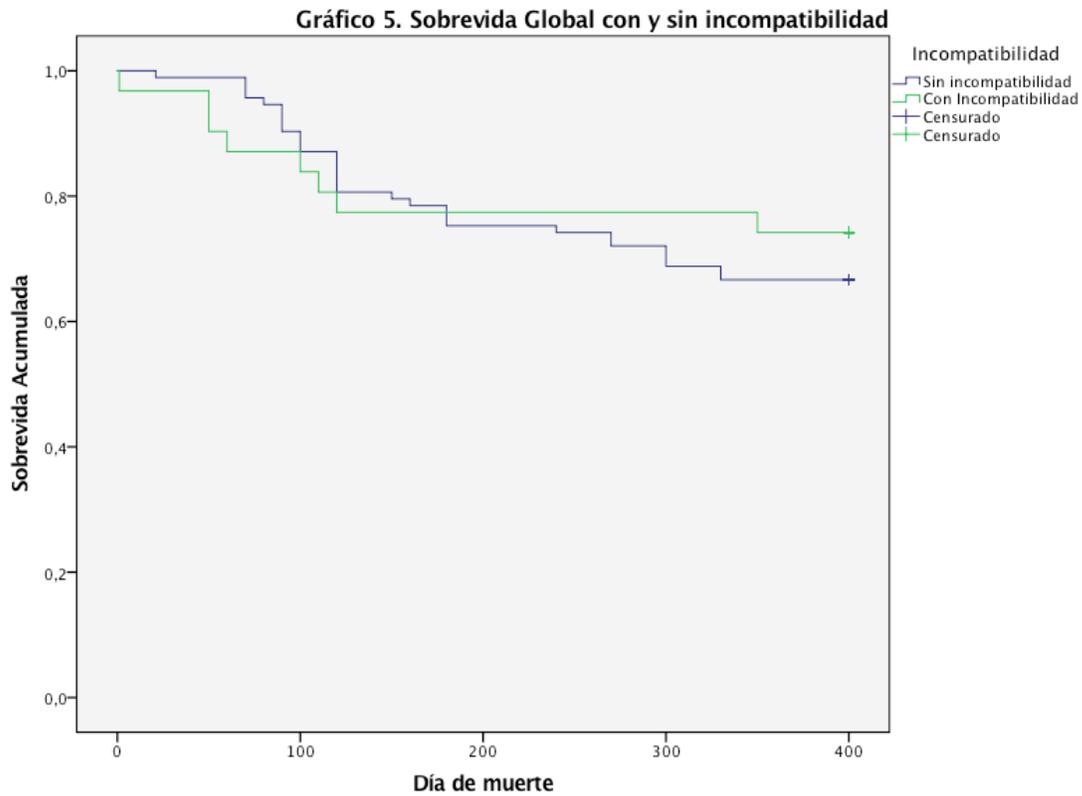
Cabe mencionar que hasta la fecha de este estudio la sobrevida postTCPH de los pacientes es de 2.4, y 1.6 años de los cuales llevan 1.75 y 1.25 años libres de APSR respectivamente.

Tabla 4. Características epidemiológicas de los pacientes con APSR			
	APSR		
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	30	38	48
Sexo	Hombre	Mujer	Mujer
Tipo de trasplante	Alogénico	Alogénico	Alogénico
Compatibilidad	10/10'	10/10'	10/10'
Diagnóstico	LLA	LMC	LMA
Intensidad	Mieloablatoivo	Mieloablatoivo	Mieloablatoivo
Acondicionamiento	BUCY2	BUCY2	BUCY2
Dosis Celular (millones por Kg)	5.7X10 ⁶	8.06X10 ⁶	8.X10 ⁶
Título de hemaglutininas	01:02	01:16	01:16
Título de hemolisinas	00:00	01:16	01:08
Día de TCPH de inicio	42	98	51
Día de injerto eritroide	238	120	
Sobrevida postTCPH (años)	2.4	1.6	
Fecha de muerte (días postTCPH)			09/05/2019 (100)
Causa de muerte			Neumonía

Síndrome de Linfocito pasajero

No se reportó en los pacientes estudiados dicha complicación

Sobrevida Global



En el gráfico 5 se muestran las sobrevidas globales a 1 año del TCPH de ambos grupos. Se puede observar que se solapan. Tanto en el grupo con incompatibilidad como el que no la presenta no se alcanzó la mediana de sobrevida, sin embargo el indicador de la función de sobrevida a 1 año para el grupo con

incompatibilidad fue de 74% mientras que el que no presento incompatibilidad fue de 66% mediante un Kaplan-Meier. Se realizó a una prueba de Log-Rank y una de Breslow, donde se demuestra que no hay diferencia en la sobrevivida de los grupos con una p de 0.55 y 0.66 respectivamente.

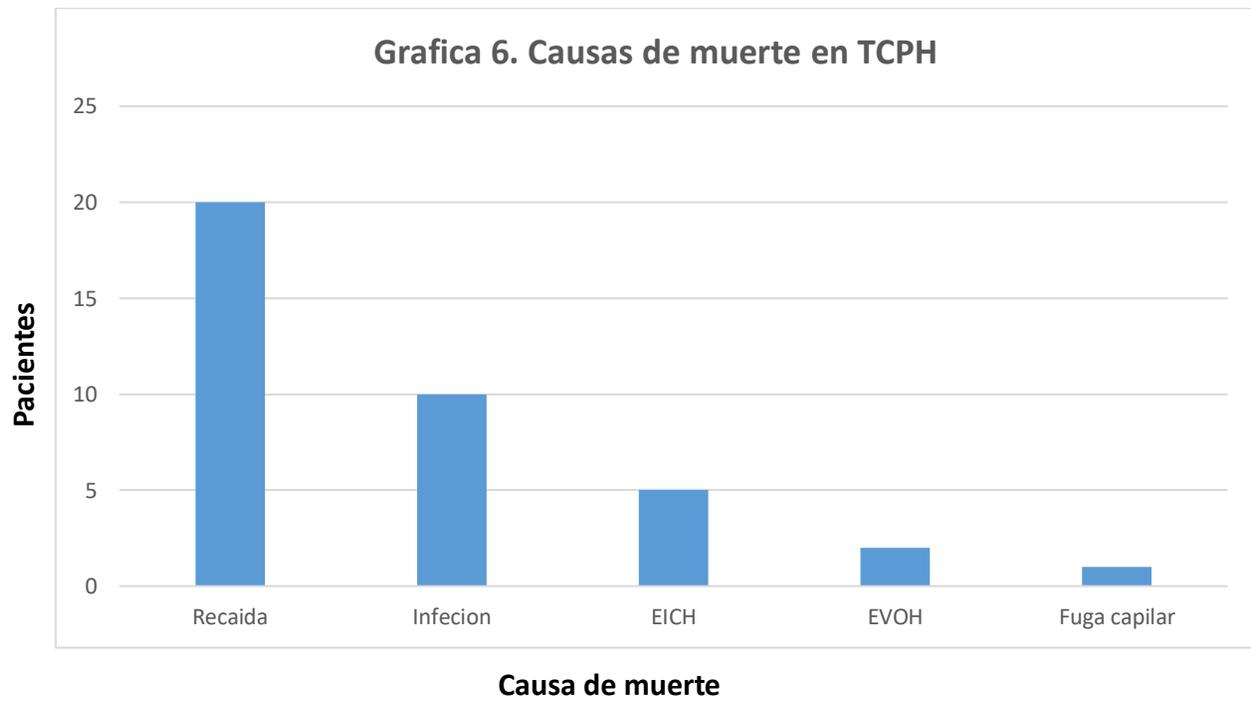
Causas de Muerte

La tabla 5 y grafica 6 muestran las causas de muerte de los pacientes incluidos en este protocolo durante el primer año postTCPH.

En total hubo 38 muertes, de las cuales 20 fueron por recaída de enfermedad hematológica maligna. El resto de las causas de muerte fueron por complicaciones tempranas y tardías relacionadas al TCPH, de tal manera que la segunda causa más frecuente de muerte fue por infecciones reportándose 10, seguida por 5 muertes debido a EICH, 2 por EVOH y por 1 por síndrome de fuga capilar.

Cabe mencionar que no se reportaron muertes relacionadas a incompatibilidad AB0, ni a alguna de sus complicaciones, sin embargo en el grupo de pacientes con incompatibilidad una paciente con APSR falleció al día 100 postTCPH por neumonía.

Tabla 5. Causas de muerte en el primer año postTCPH	
Muertes	
38 pacientes	
Causas de muerte	
Recaída	20
Infección	10
EICH	5
EVOH	2
Fuga capilar	1



DISCUSIÓN

La información de pacientes con incompatibilidad ABO sometidos a TCPH no es consistente en la literatura, ya que la mayoría de los estudios incluyen números limitados de pacientes y otros factores como el tipo de trasplante, régimen de acondicionamiento e intensidad del mismo y compatibilidad, deben tenerse en cuenta para poder comparar los estudios.

En relación a los datos epidemiológicos adecuado podemos describir una población compuesta en su mayoría por paciente con Leucemia Linfoblástica y leucemia mieloblástica. Comparando los grupos con y sin incompatibilidad ABO en sus características basales no se encontró diferencia significativa, esto es probablemente debido a que el Hospital de Especialidades del CMN SXXI es un centro de concentración de estas patologías aunado a que se incluyeron prácticamente todos los pacientes trasplantados.

En cuanto a los resultados obtenidos en la cohorte de paciente de la UTMO se puede destacar que en un estudio del 2008, Worel y cols. Reportó que la incompatibilidad ABO ocurre en 30-40% de todos los TCPH, a diferencia de esto en nuestra población encontramos una prevalencia de 24.4% de incompatibilidad ABO, porque la mayoría de los trasplantes incluidos son ABO compatibles, otra razón de esto puede ser que se analizaron muy pocos casos.

En nuestro análisis la incompatibilidad mayor fue la más frecuente, se presentó en 54.8%, seguida por la menor 32.3% y finalmente 12.9% bidireccional. En contraste el estudio de Worel previamente citado la incompatibilidad menor fue más frecuente presentándose en aproximadamente la mitad de los casos, mayor en

45% y solo 5% bidireccional. Esto pudiera explicarse por la homogeneidad de los grupos sanguíneos en México, comparado con otras poblaciones, en la nuestra el grupo sanguíneo O es más frecuente por lo cual existe mayor probabilidad de incompatibilidad mayor.

La mayoría de los autores no observaron una influencia de la incompatibilidad ABO en la supervivencia. Benjamín y col. reveló una disminución significativa de la supervivencia en receptores con incompatibilidad ABO en los primeros 100 días después del trasplante. Stussi y col. mostraron una supervivencia general más baja solo para casos de incompatibilidad bidireccionales. Por el contrario, Mehta y col. encontraron que la incompatibilidad ABO se asoció con una supervivencia general superior y libre de enfermedad. En nuestra población 3 pacientes con incompatibilidad mayor presentaron APSR, de los cuales 2 tienen sobrevida mayor a un año, y una paciente falleció en el día 100 pos TCPH debido a neumonía. La baja prevalencia de APSR pudiera estar ligada al protocolo específico de trasplante del Hospital de Especialidades ya que todas las incompatibilidades mayores son tratadas de manera profiláctica con recambio plasmático del donador independiente de su cantidad de hemaglutininas o hemolisinas, y este proceso se repetiría si el número de anticuerpos es elevado.

Kimura Fen y col. estimaron la supervivencia global a 1 año, en los pacientes sin incompatibilidad ABO fue 63.0% y disminuyó a 56.9% y 57.1% en incompatibilidad mayor y menor respectivamente con significancia estadística. En nuestro estudio la supervivencia a 1 año del grupo con incompatibilidad fue mayor ya que fue de 74% mientras que en el grupo sin incompatibilidad fue de 66%, sin embargo esto con p no significativa.

Según Worel y cols. 10-15% de los TCPH presentan datos de hemólisis inmune debido a aloanticuerpos producidos por linfocitos del donador. En este trabajo no hubo casos de SLP probablemente debido a la baja prevalencia de la incompatibilidad menor en la población estudiada, habría que plantearse estudios de inmunogenicidad.

Sería de utilidad seguir a los pacientes con complicaciones para determinar su cantidad de hemaglutininas y hemolisinas postrasplante que pudieran haber tenido impacto en el pronóstico de los mismos.

Es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados, con mayor nivel de evidencia para determinar el papel de las hemaglutininas y hemolisinas en el desarrollo de aplasia pura de serie roja y síndrome de linfocito pasajero.

CONCLUSIONES

- La prevalencia puntual de la incompatibilidad ABO en los pacientes trasplantados en el HE CMNSXXI fue de 24.7%, se reportaron tres casos de aplasia pura de serie roja con una prevalencia de 9.6% y ningún caso de síndrome de linfocito pasajero
- Debido al escaso número de pacientes con complicaciones no fue posible realizar una prueba de asociación entre factores epidemiológicos con el desenlace clínico
- La primera causa de muerte en la población estudiada fue recaída de la enfermedad, la incompatibilidad ABO y sus complicaciones no se relacionaron a aumento en la mortalidad en este estudio.
- No pudimos asociar el título de hemolisinas con la presencia de APSR, debido al limitado número de pacientes con complicaciones
- No se encontró relación entre la supervivencia global a un año con la presencia de incompatibilidad ABO
- Se requieren estudios prospectivos aleatorizados de más tiempo para definir el papel exacto de la incompatibilidad ABO con el pronóstico del trasplante

BIBLIOGRAFÍA

1. Audet, M., Panaro, F., Piardi, T., Huang, P., Cag, M., Cinqualbre, J., & Wolf, P. (2008). Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clinical & developmental immunology*, 2008, 715769. <https://doi.org/10.1155/2008/715769>
2. Canizalez-Román, A., Campos-Romero, A., Castro-Sánchez, J. A., López-Martínez, M. A., Andrade-Muñoz, F. J., Cruz-Zamudio, C. K., Alcántar-Fernández, J. (2018). Blood Groups Distribution and Gene Diversity of the ABO and Rh (D) Loci in the Mexican Population. *BioMed Research International*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/1925619>
3. Draper, N. L., & Kallan, J. E. (2018). Passenger Lymphocyte Syndrome. En *Chimerism* (pp. 119–134). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89866-7_8
4. Franchini, M., & Liumbruno, G. M. (2013). ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 0(0), 1–9. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0168>
5. Means, R. T. (2016). Pure red cell aplasia. *Blood*, 128(21), 2504–2509. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-717140>
6. Peck, J. R., Elkhammas, E. A., Li, F., Stanich, P. P., Latchana, N., Black, S., & Michaels, A. (2015). Passenger lymphocyte syndrome: a forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 13(2), 200–202. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0239>
7. Rogers, K., & Britannica Educational Publishing. (2011). *Blood: Physiology and Circulation*. Britannica Educational Pub.
8. Roychowdhury, D. F., & Linker, C. A. (1995). Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone marrow transplantation*, 16(3), 471–472. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535322>
9. Rummel, S. K., & Ellsworth, R. E. (2016). The role of the histoblood ABO

- group in cancer. *Future Science OA*, 2(2), fsoa-2015-0012.
<https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0012>
10. Staley, E. M., Schwartz, J., & Pham, H. P. (2016). An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(3), 337–344.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.05.010>
 11. Tekgündüz, S. A., & Özbek, N. (2016). ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(1), 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.01.008>
 12. Rogers, K., & Britannica Educational Publishing. (2011). *Blood: Physiology and Circulation*. Britannica Educational Pub.
 13. AABB Technical Manual 18th Ed AABB 2014
 14. Rummel, S. K., & Ellsworth, R. E. (2016). The role of the histoblood ABO group in cancer. *Future Science OA*, 2(2), fsoa-2015-0012.
 15. Franchini, M., & Liunbruno, G. M. (2013). ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 0(0), 1–9.
 16. Canizalez-Román, A., Campos-Romero, A., Castro-Sánchez, J. A., López-Martínez, M. A., Andrade-Muñoz, F. J., Cruz-Zamudio, C. K., Alcántar-Fernández, J. (2018). Blood Groups Distribution and Gene Diversity of the ABO and Rh (D) Loci in the Mexican Population. *BioMed Research International*, 2018, 1–11.
 17. Staley, E. M., Schwartz, J., & Pham, H. P. (2016). An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(3), 337–344.
 18. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012
 19. Peck, J. R., Elkhammas, E. A., Li, F., Stanich, P. P., Latchana, N., Black, S., & Michaels, A. (2015). Passenger lymphocyte syndrome: a forgotten cause of postliver transplant jaundice and anemia. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 13(2), 200–202.

20. Draper, N. L., & Kallan, J. E. (2018). Passenger Lymphocyte Syndrome. En *Chimerism* (pp. 119–134). Cham: Springer International Publishing. Audet, M., Panaro, F., Piardi, T., Huang, P., Cag, M., Cinqualbre, J., & Wolf, P. (2008). Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clinical & developmental immunology*, 2008, 715769.
21. Audet, M., Panaro, F., Piardi, T., Huang, P., Cag, M., Cinqualbre, J., & Wolf, P. (2008). Passenger lymphocyte syndrome and liver transplantation. *Clinical & developmental immunology*, 2008, 715769.
22. Tekgündüz, S. A., & Özbek, N. (2016). ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 54(1), 24–29.
23. Means, R. T. (2016). Pure red cell aplasia. *Blood*, 128(21), 2504–2509.
24. Roychowdhury, D. F., & Linker, C. A. (1995). Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone marrow transplantation*, 16(3), 471–472.